

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 — N° 108

**LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE
DES MALADIES MÉTABOLIQUES CURABLES DU NOUVEAU-NÉ
DANS LA RÉGION RHONE - ALPES**

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 Juin 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DESSEMOND Madeleine

née le 22 Avril 1943

à COLOMBIER - LE - CARDINAL (07)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1968 — N° 108

**LE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE
DES MALADIES MÉTABOLIQUES CURABLES DU NOUVEAU-NÉ
DANS LA RÉGION RHONE - ALPES**

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 Juin 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DESSEMOND Madeleine

née le 22 Avril 1943

à COLOMBIER - LE - CARDINAL (07)

A mon Père et à ma Mère,

Avec ma tendresse et mon respect.

Nous les remercions des sacrifices qu'ils ont
généreusement consentis à notre éducation et
à nos études. Nous voudrions leur exprimer
toute notre reconnaissance et notre profonde
admiration.

A ma famille,

Avec toute mon affection, mon attachement.

A tous ceux qui me sont chers.

A mes Amis.

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur M. JEUNE,

Professeur de Clinique Médicale Infantile,
Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse. Nous regrettons
de n'avoir pu bénéficier de son ensei-
gnement dans les Hôpitaux.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer
notre profond respect.

A notre Président de l'École :

Monsieur le Professeur H. J. J. J.

Professeur de Clinique Médicale Interne.

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre École. Nous regrettons
de n'avoir pu lui offrir de son côté
un dîner de bienvenue.
Qu'il nous soit permis de lui adresser
nos vives félicitations.



A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur A. VACHON

Médecin des Hôpitaux.

Nous avons eu le privilège de pouvoir profiter de son enseignement. Le semestre passé dans son Service restera un heureux souvenir de notre externat.

Il nous a fait aimer la gastro-entérologie et nous a appris le respect du malade.

Nous tenons à lui exprimer notre grande admiration, et notre profond respect.

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

Médecin des Hôpitaux.

Nous sommes heureux de pouvoir lui dire notre admiration et notre reconnaissance. Il nous a souvent accordé généreusement sa confiance et a toujours manifesté à notre égard une grande indulgence.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond attachement et de notre affection respectueuse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552626_0004

Monsieur le Professeur Agrégé J.M. ROBERT

Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.

Nous voudrions lui exprimer toute notre gratitude pour les encouragements qu'il n'a jamais cessé de nous prodiguer pendant sa réalisation.

Il nous a toujours guidé avec bienveillance, nous le remercions de la patience qu'il a toujours manifestée à notre égard.

Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration et de notre grand attachement.

A Monsieur le Professeur R. FRANCOIS,

Nous avons vivement regretté que des circonstances l'éloignent de Lyon à la date prévue pour notre soutenance de thèse.

Nous avons conservé, d'un semestre passé sous sa direction, le souvenir très vif d'un maître résolument tourné vers la Pédiatrie de demain.

Nous l'assurons de toute notre gratitude et de notre estime respectueuse.

A Monsieur J. COTTE,

Pharmacien des Hôpitaux,

Chef du Laboratoire d'Enzymologie de l'Hôpital
Debrousse.

Son dynamisme constructif a fortement contribué à faire, du dépistage systématique de la phénylcétonurie, une réalité pour notre région.

A Monsieur C. COLLOMBEL,

Pharmacien des Hôpitaux,

Chef de travaux à la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie.

Son inlassable patience, sa clarté d'esprit, et son amabilité nous ont rendu plus facile la rédaction des chapitres biochimiques de notre thèse.

Nous l'assurons de notre amitié et souhaitons continuer avec lui une fructueuse collaboration.

A Monsieur TROUYEZ,

Pharmacien au Laboratoire Mérieux (Marcy l'Etoile).

C'est grâce à lui que la partie technique du test de Guthrie fut réalisée pour la première fois dans la région Rhône-Alpes.

Qu'il en soit très vivement remercié.

Au Docteur R. BOSCHETTI,

Son enthousiasme et son sens de l'organisation ont cristallisé l'action des Pouvoirs Publics qui nous aident désormais dans notre tâche.

Secrétaire général de l'A.R.D.E.M.M.E., il est un des principaux artisans de son développement.

Au Docteur JACQUES,

Médecin Inspecteur Régional de la Santé.

Dès le début de notre travail, il a saisi l'intérêt de la campagne entreprise et a mis toutes les ressources de son Administration et tous ses conseils précieux à notre disposition.

Nous le remercions et l'assurons de notre respectueux dévouement.

A Monsieur ROUVIERE,

Directeur départemental de l'Action Sanitaire et
Sociale du Rhône.

Il s'est préoccupé de nous faire obtenir, du
Conseil Général, les crédits indispensables
au développement de notre entreprise.

Nous l'assurons de notre très vive reconnais-
sance.

A Mademoiselle le Docteur REGNAULT,

Médecin Inspecteur de la Santé.

Elle nous a aidé dans l'établissement de
nos rapports avec les maternités privées.

Qu'elle trouve ici l'expression de nos senti-
ments reconnaissants.

Au Docteur C. KOHLER et à Madame le Docteur LEVIN-PACAUD,

C'est grâce à eux que nous avons pu pénétrer
dans les maisons d'enfants déficients mentaux,
ce qui nous a permis de nous familiariser
avec les techniques de prélèvement des
urines pour les recherches systématiques des
amino-acidopathies et des mucopolysaccharidoses.

Nous les remercions sincèrement.

A Madame TARDY,

Chef-puéricultrice du Service de Maternité
du Professeur NOTIER.

Elle a été l'artisan du premier jour de
notre travail. Sa compétence et son inlas-
sable dévouement ont permis nos débuts.
Elle a été l'exemple qu'ont suivi depuis
de nombreuses cheftaines, infirmières,
sages-femmes ou puéricultrices.

Nous la remercions tout particulièrement
et très vivement.

A nos Maîtres de l'Externat :

- Monsieur le Professeur P. MALLET-GUY,
- Monsieur le Professeur P. WERTHEIMER,
- Monsieur le Professeur H. THIERS,
- Monsieur le Professeur M. PLAUCHU,
- Monsieur le Professeur R. FRANCOIS,
- Monsieur le Professeur A. VACHON,
- Monsieur le Professeur Agrégé J.M. ROBERT.

P E R S O N N E L d e l a F A C U L T E
=====

Doyen Honoraire : M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT - M. J. DORCHE

Conseiller Administratif : M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - GABRIELLE - SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET -
HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER - SARROUY -
BANSSILLON - DECHAUME - LACROIX.

*

* *

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTIUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RA VAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio- phonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. TIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique

MM. M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie Médicale
P. GALLY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie médicale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action sanitaire et sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméiologie et Médecine générale
J. FRANCILLON	Séméiologie chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
R. MALLEIN (1)	Chimie analytique
C. DESPIERRES (1)	Médecine générale
M. JOUVET	Pathologie générale et expérimentale
X	Pathologie chirurgicale

(1) Professeur à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du Travail
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine Légale
F. LARERE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie biologique
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostique et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIAIA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

IV

A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DE JOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-rhino-laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie - Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
Mme A. PINET	Electro-Radiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYSSE	Orthopédie

MM. J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

*
* *

Examineurs de la Thèse :

- Président : Monsieur le Professeur M. JEUNE
- Assesseurs : Monsieur le Professeur A. VACHON
Monsieur le Professeur M. PLAUCHU
Monsieur le Professeur Agrégé J.M. ROBERT

I - HISTORIQUE

=====

En 1894, PIERRET, ancien titulaire de la chaire des maladies mentales à la Faculté de Lyon avançait, pour pathogénie à "certaines folies réputées héréditaires, une formule biochimique héréditairement vicieuse".

En 1902, Sir Archibald GARROD découvre que l'urine de certains sujets noircit après exposition à l'air. Il remarque la présence d'acide homogentisique dans ces urines, imagine qu'il s'agit d'un dérivé anormal de la tyrosine et baptise la maladie : Alcaptonurie.

Dans les années qui suivent, il décrira la cystinurie, la pentosurie et établira le caractère héréditaire de l'affection. Il réunissait toutes ces affections sous le vocable "d'Erreur innée du Métabolisme" ("Inborn errors of Metabolism").

En 1934, Asbjorn FÖLLING, à la fois chimiste et médecin, découvre que l'addition d'une goutte de Perchlorure de Fer aux urines de deux enfants arriérés mentaux donne une coloration verte. Le corps responsable de la réaction est l'acide phényl-pyruvique. Il décrit la maladie sous le nom "d'oligophrénie phényl-pyruvique" (ou maladie de Fölling).

Dans les années qui suivent, PENROSE, en 1935 et JERVIS en 1937 s'intéressent à cette affection. Ce dernier en découvre même 213 cas par exploration de familles de malades.

Dès 1950, les praticiens des U.S.A. exécutent couramment le test au Perchlorure de Fer chez les arriérés mentaux.

En 1953, on localise l'erreur métabolique : c'est la défaillance de l'oxydase de la phénylalanine. L'année d'après, H. BICKEL imagine qu'un régime pauvre en phénylalanine, appliqué le plus tôt possible, doit pouvoir améliorer l'affection. Il publie alors son premier cas heureux en 1955.

Il manquait une amélioration technique dans le sens d'une simplification du test pour qu'un dépistage sur une grande échelle puisse être entrepris.

En 1958, BAIRD introduit dans la pratique courante un moyen beaucoup plus simple en l'espèce, un papier spécial, chimiquement traité et imprégné de sulfate ferrique et d'acide acétique cristallisable prenant en présence d'acide phényl-pyruvique dans l'urine une coloration grise ou verte. Le Phénistix (test au sulfate ferrique stabilisé) simplifie ainsi l'examen systématique des urines.

Dans notre pays, R. FRANCOIS saisit l'occasion; et en 1961, avec Madame PICAUD et Cl. QUINCY, il s'attache à montrer combien serait souhaitable la recherche systématique de l'acide Phénylpyruvique dans les urines de tous les nourrissons avant l'âge de cinq mois; il insiste sur l'intérêt de la détection des hétérozygotes, ceci dans l'optique d'une prophylaxie de l'arriération mentale.

Les Pouvoirs Publics français ne commenceront à s'intéresser à la question que beaucoup plus tard. En 1965, une Commission est formée auprès du ministre de la santé publique. Des Professeurs de Pédiatrie (Prs MOZZICONACCI et M. JEUNE) et des Généticiens (LAMY et FREZAL) sont chargés d'éclairer les services compétents sur ce problème. M. MEIGNANT consacre une thèse filmée aux possibilités d'application du test au Phénistix à la France entière, calculant que de la sorte 80 à 100 arriérations mentales pourraient être évitées chaque année.

Mais le Phénistix a ses limites. Il n'est pas positif chez les malades lors des premiers jours. Dans les premières semaines il n'est guère possible de retrouver tous les enfants et de les tester. Des essais ont cependant été conduits dans les Consultations de P.M.I. de la région parisienne (MOZZICONACCI, Madame SEROR, et HAZEMANN) : le dépistage systématique de la Phénylcétonurie par le test dit "Phénistix" a conduit à la découverte de 6 cas sur 83.500 enfants testés, en deux ans.

Il faut un test qui soit positif dès les premiers jours de la naissance. Ce fut le mérite de R. GUTHRIE de proposer un test bactériologique d'une précision remarquable dont le principe est simple : la croissance du bacille subtilis est inhibée par la bêta-2-thiénylalanine. Cette inhibition est levée par la phénylalanine. Une goutte de sang, obtenue par

piqûre au talon est absorbée sur un papier filtre spécial dans lequel, une fois sec, et après coagulation de l'hémoglobine par autoclavage, on poinçonne un disque au centre de la tache. Ce disque est déposé sur un milieu de culture spécial contenant la souche ATCC 6051 de bacille subtilis, et l'inhibiteur de la phénylalanine. Des disques témoins, titrés en phénylalanine, sont déposés en même temps dans ce milieu. L'ensemble est placé à l'étuve à 37° durant 16 heures. La présence de phénylalanine se traduit par une pousse microbienne autour des disques imprégnés de sang; le diamètre de la zone de croissance est proportionnel à la concentration en phénylalanine.

En Août 1962, la méthode est appliquée à tous les nouveau-nés de Buffalo dans l'Etat de New-York, puis dans le Massachussetts. En 1965, les cinquante Etats utilisent le test. Dans le monde, depuis 1964, successivement Israël, la Nouvelle-Zélande, la République d'Irlande, promulguent des lois dans ce sens. Le mouvement gagne d'autres pays mais reste encore une initiative privée sans intervention des Pouvoirs Publics, en Belgique, en Allemagne, en Grande-Bretagne. Des groupes internationaux de recherche se réunirent à Dubrovnik en 1966, et à Montpellier en 1967. La France est représentée à Montpellier où est exposé le bilan de la première expérience lyonnaise qui date du 1er Juillet 1966.

L'objet de notre travail est de faire le point de ce qu'on entend actuellement par erreur congénitale du métabolisme et d'en donner la liste non limitative. La somme de travaux accumulés est telle que nous ne pouvons que la résumer. Des ouvrages entiers ont paru sur ce problème (STANBURY (The metabolic basis of inherited disease) et actualités métaboliques pédiatriques (G. FONTAINE et Collaborateurs); un ouvrage de FREZAL et ROYER est actuellement sous presse).

Il est apparu que, sous une influence génétique précise, un grand nombre de processus métaboliques précis pouvait subir une "déviation" responsable de syndromes connus depuis longtemps ou identifiés seulement depuis peu. On connaît environ 3.000 enzymes distinctes dans les cellules vivantes. Jusqu'à ce jour, plus de cinquante "maladies enzymatiques" ont

été isolées et il ne se passe guère de semaines qui n'apportent la description d'une "enzymopathie" nouvelle.

Parmi ces "enzymopathies", certaines ont vu leur défaut enzymatique parfaitement élucidé. Pour d'autres, on en reste réduit aux hypothèses.

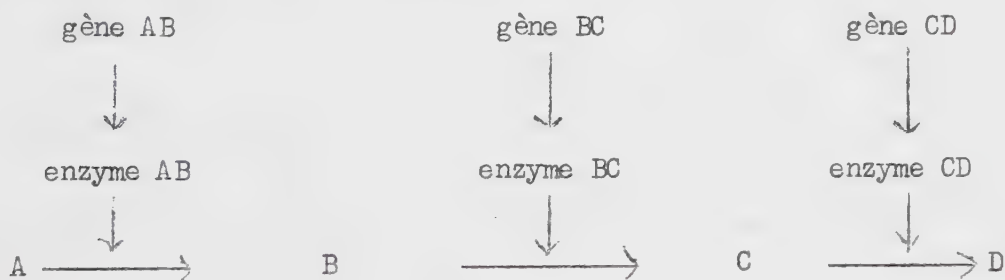
Quoi qu'il en soit, on peut schématiser la physiopathologie de l'ensemble de ces affections en trois grands modes de perturbations :

- a) le blocage enzymatique,
- b) l'hyperproduction enzymatique,
- c) une anomalie de transfert au niveau des membranes.

Les deux premiers se conforment à ce que l'on sait aujourd'hui de la régulation génétique selon MONOD et JACOB. Ils font intervenir le système opéron (gène opérateur et gènes de structure) d'une part, et le système régulateur (gène régulateur et répresseur) d'autre part.

a) Le blocage enzymatique.

Selon DENT, on peut concevoir ainsi le développement d'une séquence métabolique :



Si le système CD est défectueux, l'enzyme CD est absente ou inactive. Il se crée un blocage entre C et D dont les conséquences sont les suivantes :

1/ La première conséquence possible sera l'absence de produit D dans l'organisme.

2/ Si D, produit terminal, exerce normalement par sa présence une action régulatrice sur sa propre fabrication, le mécanisme risque de s'accélérer en amont.

3/ Le produit précurseur C s'accumule. C'est là l'origine de la plupart des maladies dites de "surcharge", le produit accumulé pouvant ou non provoquer des phénomènes toxiques, pouvant ou non entraîner une élimination urinaire anormale ou exagérée de lui-même ou de ses dérivés biochimiques.

4/ Le blocage peut entraîner le développement anormal d'une voie secondaire dans les conditions physiologiques. C'est la déviatiou métabolique proprement dite. Un produit habituellement absent ou en faible quantité dans les humeurs ou les viscères risque de s'accumuler à son tour.

b) L'hyperproduction enzymatique.

Selon le mécanisme décrit par MONOD et JACOB, une série de gènes de structure, faisant immédiatement suite au gène opérateur (l'ensemble formant un opéron) dirige la synthèse d'une enzyme donnée, pour une fonction particulière. Si la demande de l'organisme pour cette enzyme cesse, un gène régulateur, synthétisant un répresseur, bloque désormais l'opérateur; la série des gènes de structure étant réprimée, l'enzyme cesse d'être produite. Parfois un corépresseur venu du milieu (tel qu'un produit terminal d'une synthèse ou d'une digestion) participe conjointement à cette répression.

c) Une anomalie de transfert au niveau des membranes.

Dans l'organisme, un certain nombre de parois cellulaires, notamment de type épithélial, fonctionne comme une "membrane" à travers laquelle diffusent, à une vitesse variable, des corps chimiques déterminés. Certaines enzymes agissent à cet égard comme des "transporteurs actifs" et favorisent ce passage. Dans d'autres cas, les enzymes commandent la soustraction permanente d'une substance donnée à l'intérieur de la cellule, et contribuent de la sorte à créer et à maintenir un "gradient de diffusion" qui assure la pénétration puis le passage de cette substance dans la cellule. Des enzymopathies d'origine génétique sont connues qui perturbent la perméabilité cellulaire et rendent compte par exemple de troubles du transport tubulaire rénal et de l'absorption intestinale :

- au niveau du rein : ce sont les tubulopathies d'origine génétique créées par un défaut de réabsorption qui entraîne le rejet excessif d'une substance par le rein (glycinurie; cystinurie; diabète rénal, etc...)

- au niveau de la cellule intestinale, il est possible que l'hémochromatose primitive soit due à un excès d'absorption du fer, et que le rachitisme vitamino-résistant soit dû à une carence d'absorption de la vitamine D.

Ces dysplasies moléculaires ont enfin en commun un certain nombre de caractères :

-- à de rares exceptions près, elles se transmettent en récessivité autosomique. Seuls sont malades les homozygotes "double dose" pour le gène pathologique. La consanguinité est à rechercher avec soin chez les ascendants. L'hétérozygotie des parents peut parfois être démasquée par des examens biochimiques (tels que les "tests de charge").

-- chez le nourrisson (surtout s'il est prématuré) certaines affections dites "par immaturité enzymatique" simulent à s'y méprendre les dysplasies moléculaires. L'évolution chimique et biologique vient prouver le caractère provisoire de l'altération biochimique.

-- la thérapeutique peut n'être pas illusoire. L'erreur métabolique une fois précisée peut être, dans un certain nombre de cas, compensée, contournée ou ses effets annihilés (1).

(1) Ce rappel physio-pathologique est emprunté à J.M. ROBERT. Cah. Méd. Lyon. 43 : 2757, 1967.

II - LES ERREURS INNEES DU METABOLISME

=====

Au cours des dix-sept années qui suivirent la découverte de GARROD, six nouvelles maladies métaboliques furent décrites. En Octobre 1967 GHADIMI, au cours d'une revue générale sur les amino-acidopathies, remarque que sur 27 maladies, la moitié ont été décrites entre 1962 et 1967.

Autrefois, la description clinique et la cause biochimique de la maladie pouvaient encore être faites simultanément. Aujourd'hui, les progrès plus rapides de la biochimie font qu'un trouble est découvert avant que l'entité clinique ne soit dégagée et, d'une façon générale, l'appellation de la maladie correspond à l'anomalie physiopathologique et non plus à un tableau clinique.

Pourtant, un regroupement séméiologique commence à être entrepris. C'est ainsi que BOISSE, en Avril 1968, attire l'attention sur certains symptômes susceptibles d'orienter une recherche étiologique.

(1) Des manifestations neuropsychiques chez un nouveau-né doivent faire évoquer une phénylcétonurie, une homocystinurie, une galactosémie. Une amino-acidopathie peut se traduire chez le jeune enfant par un retard scolaire, une débilité, des troubles du comportement, des convulsions.

La Phénylcétonurie est une des étiologies possibles du syndrome des spasmes en flexion; elle doit toujours faire l'objet d'une recherche systématique devant ce tableau. Certaines maladies graves entraînent des convulsions d'apparition néonatale : la leucinose, la glycinoase, la prolifurie (JOSEPH), l'acidémie isovalérique.

L'hypotonie est le signe prédominant de l'hyperlysinémie-hyperlysinurie (WOODY et GHADIMI).

L'hypertonie peut évoquer fortement une leucinoase, une ataxie la maladie de HARTNUP, ou l'acidurie arginino-succinique.

(2) Certaines manifestations oculaires sont fréquemment observées dans les maladies métaboliques des acides aminés aromatiques et soufrés : dépôts pigmentaires dans la sclérotique de l'alcaptonurique, hypopigmentation irienne de la phénylcétonurie. Certains signes sont pathognomoniques, par exemple l'anneau vert péricornéen et la cataracte dite en fleur de tournesol de la maladie de WILSON, les cristaux de cystine cornéens de la cystinose.

- Une cataracte doit faire rechercher une galactosémie; l'association cataracte-glaucome peut évoquer le syndrome de LOWE.

- Une ectopie cristallinienne est fréquemment signalée dans l'homocystinurie; sa présence incite à rechercher systématiquement cette affection.

(3) Des troubles du langage sont presque constants dans l'histidinémie.

(4) Un certain nombre d'amino-acidopathies s'accompagnent d'une odeur particulière des urines, d'une coloration spéciale aussi; une odeur anormale de la sueur et de l'haleine peut être notée. Ces détails sont parfois très suggestifs et restent, pour le clinicien averti, un moyen de diagnostic simple et immédiat.

Nous rappelons que notre travail porte sur les maladies métaboliques curables du nouveau-né, dépistables à la naissance.

Nous en éliminons donc certaines parce qu'elles sont trop rares, ou parce que leurs manifestations sont tardives; elles frappent l'adolescent ou l'adulte jeune (les porphyries congénitales, la myoglobulinurie idio-pathique par exemple). Certaines de ces affections nécessitent des techniques non réalisables pour leur dépistage chez le nouveau-né.

A - LES AMINO-ACIDOPATHIES

=====

Plus de la moitié de ces amino-acidopathies entraînent un retard mental plus ou moins sévère, toujours irréversible.

Ce retard mental et les signes neurologiques qui l'accompagnent souvent ne s'installent qu'après un intervalle libre variable. Dans la maladie du sirop d'érable, les troubles apparaissent au troisième jour; dans la Phénylcétonurie, ils surviennent généralement à partir du troisième mois.

Certaines amino-acidopathies s'accompagnent d'une amino-acidurie pathologique. Sa découverte est contemporaine de celle des A. aminés, son étude a permis d'approfondir la connaissance de certaines voies métaboliques. Cette étude est possible grâce aux progrès techniques accomplis dans la détection, l'identification et le dosage des acides aminés.

Méthodes d'étude :

1/ Dosage global de l'amino-acidurie par la méthode gazométrique de VAN SLYKE qui donne une mesure exacte de l'azote α -aminé. L'acido-urée moyenne de l'adulte sain en équilibre azoté (exprimée en azote α -aminé) est de 100 à 150 mg; elle représente une constante physiologique.

2/ Etude individuelle des acides aminés urinaires :

a) Les méthodes microbiologiques furent les premières utilisées. Leur spécificité est un avantage, la difficulté est due à l'utilisation de souches microbiennes pures. Cette technique est abandonnée depuis la découverte d'autres techniques plus efficaces.

b) L'électrophorèse qui réalise un fractionnement de base des acides aminés.

c) La chromatographie sur papier : méthode commode et d'application semi-quantitative; chromatographie mono ou bidimensionnelle qui permet une appréciation essentiellement qualitative de l'acido-urée.

En 1964 (New-England J. of Medicine. 26, vol. 70), M. EFRON et coll. décrivent une technique simple de chromatographie directe du sang total; les protéines n'interfèrent pas après passage à l'autoclave. Cette chromatographie peut porter sur le sang ou les urines; elle permet d'étudier l'amino-acidémie, ou l'amino-acidurie. (Certaines affections ne peuvent être décelées que par l'étude de l'amino-acidurie). Il s'agit d'une chromatographie unidimensionnelle sur papier s'adressant à une quantité minime de sang ou de plasma.

d) Les couplages électrophorétiques et chromatographiques (BOULANGER, BISERTE et coll.) assurent une bonne identification des acides aminés.

e) Chromatographie sur résines à pouvoir d'échange ionique. Cette méthode permet le dosage des acides aminés habituels dans un mélange complexe comme le sang et l'urine, ou d'autres liquides biologiques (chromatographie par élution de MOORE et STEIN). Cette technique permet le dosage de chacun des acides aminés sur une à deux moles avec une précision de l'ordre de 3/100.

Nous nous proposons de présenter une brève étude des principales amino-acidopathies connues actuellement, selon une classification établie par GHADIMI (Amer. J. DIS-Child, vol. 114, oct. 67).

1°/ LA PHENYLKETONURIE

1.1. Etiologie - Fréquence

La Phénylcétonurie, ou maladie de Fölling, constitue le premier exemple d'encéphalopathie liée à une perturbation congénitale du métabolisme des acides aminés.

Décrite par le biologiste norvégien FÖLLING, en 1934, qui donne son nom à la maladie, elle associe :

Phénylcétonurie, troubles neurologiques et arriération mentale :
c'est l'"oligophrénie phénylpyruvique".

Affection métabolique d'origine génétique, elle est liée au

blocage de la voie métabolique essentielle de la phénylalanine, par un déficit en phénylalanine-hydroxylase, empêchant la conversion de cet acide aminé en tyrosine. JERVIS, en 1934, apporte la preuve de l'inactivité enzymatique au niveau du foie des malades.

Il s'agit d'une maladie à transmission récessive autosomique pouvant toucher un enfant sur quatre dans une fratrie provenant de parents hétérozygotes sans manifestations patentes.

Elle est signalée dans toutes les races, plus rare cependant chez les Israélites et les Noirs. Elle résulte parfois d'une union consanguine. Le taux de consanguinité des parents est élevé :

6 % (JERVIS) • 17 % (FOLLING).

- Les oligophrènes phénylpyruviques représentent environ 1 % des arriérés mentaux. Un chiffre supérieur est signalé en Belgique : 20 cas sur 950 enfants présentant des troubles neurologiques divers ou un certain degré d'arriération mentale. Ce chiffre anormalement élevé est expliqué par les circonstances particulières de l'enquête menée par les auteurs qui donnent ce chiffre (orientation des individus).

- La fréquence du gène est de 1/200.

- La fréquence des hétérozygotes de 1/100 dans la population (chiffre inférieur à celui de 1/70 à 1/90 en 1961).

- L'incidence de la maladie chez le nouveau-né est de 1/10.000, chiffre généralement admis.

Il y a plusieurs années, le taux de cette incidence était sous-estimé : 1/40.000 puis 1/20.000.

Dans certains pays, certaines enquêtes par le test de GUTHRIE donnent un taux plus élevé :

1/8.000 en 1965 dans l'Oregon (ASHLEY et BRANDON)

1/6.000 (Mac READY aux Massachussetts).

1.2. Physiopathologie

La perturbation métabolique porte sur la voie principale conduisant de la phénylalanine à la tyrosine. 95 % de la phénylalanine sont

métabolisés normalement par hydroxylation en "Para". Ce blocage empêche la conversion phénylalanine $\longrightarrow$ tyrosine.

— Chez le sujet normal : la tyrosine n'est pas un acide aminé indispensable dans l'alimentation; chez le phénylcétonurique, elle le devient. L'importance de la tyrosine est liée au fait qu'elle représente un relais conduisant par plusieurs voies métaboliques à la synthèse :

- . des hormones thyroïdiennes
- . de l'adrénaline
- . de la mélanine.

— Chez le sujet phénylcétonurique, ce bloc a pour conséquences :

a) - l'augmentation du taux sérique de la phénylalanine (normalement de 1 à 3 mg/100 ml). Son taux est multiplié par 15 ou par 30 : variant de 12 à 60 mg, cette augmentation est souvent précoce, parfois dès le deuxième jour :

9 cas signalés par GUTHRIE

2 cas signalés par HSIA.

Selon ARMSTRONG, quelques enfants atteints peuvent avoir une augmentation modérée au cours de la première semaine de la vie. Un cas signalé par ASHLEY aurait eu une augmentation anormale de la phénylalanine vers la quatrième semaine seulement; le taux était normal pendant la première semaine (4 mg).

L'épreuve de surcharge en phénylalanine n'entraîne pas d'élévation du taux sérique de la tyrosine. La phénylalanine marquée au C_{14} dans une épreuve de surcharge n'entraîne l'apparition que d'une faible quantité de tyrosine marquée : ce taux est le dixième de celui d'un individu normal. Cette épreuve apprécie quantitativement l'activité enzymatique du sujet, fait la preuve du bloc métabolique, donc de la maladie.

b) - Ce blocage provoque une déviation métabolique vers deux voies secondaires très accessoires normalement :

- La voie de transamination aboutissant à la formation d'acide phénylpyruvique par l'intermédiaire de la phénylalanine transaminase qui n'apparaît qu'au trente-cinquième jour de la vie. C'est à cette

date que de grandes quantités d'acide phénylpyruvique apparaissent dans les urines avec ses dérivés : l'acide phényllactique et l'acide phénylacétique dont le produit de détoxication, la phénylacétylglutamine, est retrouvé en abondance. L'acide phénylpyruvique n'apparaît dans les urines que pour un taux sérique de phénylalanine au moins égal à 15 mg/100 ml.

- Une autre voie secondaire : la voie d'orthohydroxylation. Jusqu'à ces dernières années, on pensait que 5 % de la phénylalanine subissait une orthohydroxylation directe chez le phénylcétonurique; cette voie serait majorée, passerait à 12 %, entraînant la formation d'orthotyrosine dont la dégradation aboutirait à l'acide ortho-hydroxyphénylacétique par des phénomènes analogues à ceux connus pour la paratyrosine. TASCHIAN a nié l'existence de cette voie d'orthohydroxylation de la phénylalanine (l'orthohydroxytyrosine n'ayant pas pu être isolée). On admet actuellement que ces dérivés proviendraient d'une hydroxylation en ortho de l'acide phénylpyruvique.

Ce bloc métabolique se traduit par une variation du taux habituel de cet acide aminé et de certains de ses dérivés, dans le sang et les urines du phénylcétonurique. Ces métabolites existent à l'état de traces chez le sujet normal.

Il ne s'agit donc pas de l'apparition de métabolites anormaux (L. BONIFACE. Actualités métaboliques en Pédiatrie).

— Chez le sujet phénylcétonurique :

. la phénylalanine sérique passe de 1 à 3 mg/100 ml à 12mg-60mg/100 ml. L'élimination urinaire passe de 10 à 20 mg/jour à 30 mg-1 g/jour.

. l'acide phénylpyruvique à l'état de traces habituellement, est retrouvé dans les urines à des taux importants de 300 mg à 3 g/jour, l'acide ortho-hydroxy-phénylpyruvique également : 400 mg/jour, l'acide orthohydroxyphényllactique : 200 mg/jour.

. la tyrosine sérique est sensiblement normale ou légèrement diminuée (1,5 mg/100 ml normalement); le déficit métabolique paraît

compensé par l'alimentation et par la persistance d'une faible quantité de phénylalanine hydroxylée en "Para" (10 %).

. les fonctions thyroïdiennes n'apparaissent pas perturbées (MOZZICONACCI).

. Il y aurait une inhibition des systèmes enzymatiques de la voie métabolique menant de la tyrosine à l'adrénaline par la Dopa se traduisant par une diminution des catécholamines urinaires (MOZZICONACCI) et de l'adréalinémie (WEILL, MALHERBE).

. Il y aurait une perturbation de l'hydroxylation de la tyrosine aboutissant à un défaut de la mélanogénèse. Ceci explique l'hypopigmentation des sujets. Par contre, sa voie de transamination paraît hyperfonctionner et entraîne une augmentation de l'acide parahydroxyphénylpyruvique (L. BONIFACE).

— Il existe des perturbations connexes du métabolisme du tryptophane aboutissant à une augmentation des dérivés indolés, à une diminution de la sérotonine et de son catabolite urinaire : l'acide 5-hydroxyindole-acétique (PARE, SANDLER et STACEY). Il est permis de penser que le trouble simultané du métabolisme du tryptophane entravant soit son hydroxylation en 5-hydroxytryptophane, soit plutôt sa décarboxylation, est plus probablement la cause réelle du retentissement psychique de la maladie (MOZZICONACCI).

1.3. Etude clinique et évolution non traitée

Les premières manifestations de la maladie sont variables.

En 1961, PARTINGTON signale des signes digestifs précoces, à type de vomissements graves à la fin du premier mois, simulant parfois une sténose du pylore.

On observe également :

- des signes neuro-psychiques : irritabilité, agitation, pleurs, crises de colère;

- des troubles du tonus : hypertonie (70 % des cas, JERVIS), hypotonie (20 % des cas), spasmes en flexion;

- des convulsions : tous les types ont été décrits.

- D'autres signes sont plus tardifs ou d'installation plus discrète : le retard psycho-moteur, à la position assise, à la marche, le retard du langage. La moitié des phénylcétonuriques non traités ne marche pas, un tiers ne parle pas. La régression des acquisitions psycho-motrices est plus inquiétante; elle amène souvent les parents à consulter un pédiatre ou un neuro-psychiatre.

Sur 106 cas non traités rapportés par PAINE en 1957, 8 cessèrent de marcher ou de parler.

Il est important de remarquer que souvent, pour ces raisons, l'enfant est souvent examiné pour la première fois :

- . à 8 mois parce qu'il ne tient pas assis,
- . 18 mois ou 2 ans parce qu'il ne marche pas,
- . ou dans la seconde enfance, alors qu'il est un oligophrène profond aux dégâts cérébraux irréversibles.
- . un eczéma précoce (dans 19 à 34 % des cas) avec peau sèche et rugueuse; chronique il persiste parfois chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Il est évocateur s'il est associé à une carnation claire, des yeux bleus.
- . Chez le tiers des malades, une odeur anormale des urines peut être perçue : odeur de paille moisie ou de souris.

Ces manifestations, précoces pour la plupart, peuvent être évocatrices pour un clinicien averti. Mais si le diagnostic de phénylcétonurie n'est pas fait, l'évolution non traitée se fait vers l'arriération mentale :

75 % des sujets ont un $Q I < 30$

20 % $Q I < 50$

4 % $50 > Q I < 70$

1 % $Q I$ sensiblement normal. 1 $Q I > 90$ est

très rarement observé chez les phénylcétonuriques (JERVIS, BICKEL, KNOX).

Cette arriération est associée à des convulsions : 50 % des sujets présentent des manifestations comitiales; 95 % ont des signes électriques de comitialité.

A ce stade, l'aspect général du phénylcétonurique est caractéristique. Le visage est parfois bouffi, les yeux bleus, la peau claire, on le remarque aisément au milieu d'une fratrie à carnation plus sombre ou dans les races pigmentées.

Le poids serait légèrement supérieur à la normale; des anomalies faciales et craniennes sont signalées par L. BONIFACE :

microcéphalie dans la moitié des cas, malposition dentaire avec hypoplasie de l'émail, maxillaire prognathe; atrophie corticale dans certains cas.

D'autres malformations ont été signalées (Thèse Lyon 1961, Mme PICAUD). Mais elles ne sont que de pures coïncidences.

Les lésions cérébrales observées à l'anatomo-pathologie ne sont pas spécifiques; on a noté un retard à la myélinisation.

Une récente étude sur les dermatoglyphes du phénylcétonurique permet de conclure qu'ils ne sont pas modifiés de façon pathognomonique. (Journal de Génétique Humaine 16 . 1967).

La fréquence élevée de dessins palmaires affirmée par HIRSCH (jusqu'à 54 %) enlève toute valeur diagnostique à l'absence de dessins palmaires ("pattern-Free Hand") signalée comme typique de la maladie.

En somme, l'évolution reste dominée par l'arriération mentale, le pronostic vital par ailleurs serait sombre (pour LANG, en 1955, la moitié des malades mourrait avant vingt ans). On peut espérer, par le dépistage systématique de la phénylcétonurie, faire en sorte, pour les années à venir, que cette longue description n'ait plus qu'une valeur historique.

1.4. Formes cliniques

A côté des formes complètes de l'oligophrénie pyruvique dans lesquelles sont réunies une arriération mentale profonde et une augmen-

tation considérable de la phénylalanine dans le sang, divers auteurs signalent des formes dans lesquelles ces deux éléments sont dissociés. On parle de formes atypiques de la phénylcétonurie, ou de formes "limites".

a) Certains sujets présentent un syndrome biologique conforme au trouble métabolique de la phénylcétonurie avec une intelligence subnormale :

- WOOLF (Lancet 1961) découvre une phénylcétonurie chez une femme de trente ans diabétique, enceinte de cinq mois, ayant un comportement normal.

- ALLEN signale le cas d'une phénylcétonurique avec un Q I égal à 107.

- MOZZICONACCI (Annales de Pédiatrie Mars 64) rapporte l'observation de deux phénylcétonuriques typiques au point de vue biologique, avec une intelligence subnormale.

On peut essayer d'apporter plusieurs explications à ces faits :

(1) Vulnérabilité différente des individus pour un même taux de phénylalanine.

(2) Il n'existe pas de parallélisme entre le quotient intellectuel et le taux de phénylalanine dans le sang, le taux d'acide phénylpyruvique, ou les perturbations du métabolisme de la tyrosine.

(3) Les troubles connexes du métabolisme du tryptophane avec diminution de sérotonine seraient plus importants dans la détermination des altérations cérébrales.

(4) MARDENS et coll. (Journal de génétique humaine : 16, 1967) confirment que l'excès de phénylalanine dans le sérum exerce un effet dépressif sur les autres amino-acides libres du sang. La même constatation ne peut être faite au niveau du liquide céphalo-rachidien qui présente une concentration élevée en phénylalanine, supérieure à celle du sérum.

Ces affirmations, trouvées dans la littérature, sont faites à partir d'observations isolées; il est difficile d'expliquer précisément

la physiopathologie de la phénylcétonurie classique, encore plus celle de ces formes atypiques.

b) -Le problème des phénylcétonuries "occultes" .

Le syndrome biologique est mineur, les dégâts cérébraux très modérés chez certains malades, l'intelligence sub-normale.

- MOZZICONACCI rapporte, en 1964, l'observation d'un enfant avec augmentation tardive et modérée de phénylalanine dans le sang, absence d'acide phénylpyruvique dans les urines. L'épreuve de charge en phénylalanine avait été nécessaire pour mettre en évidence le trouble métabolique.

- ANDERSON (1966) signale l'observation d'un nourrisson avec phénylalanine à 12,5 mg-18 mg sans métabolites urinaires. L'épreuve de charge ne montre pas d'augmentation de la tyrosine. On découvre par ailleurs, après étude du métabolisme du tryptophane et des acides phénoliques, un défaut en phénylalanine transaminase. La mise au régime entraîne un développement staturo-pondéral et moteur normal.

- D'autre part, dans les institutions d'arriérés, des enquêtes par le test de GUTHRIE dépistent certains cas ayant échappé à des recherches antérieures par le phénistix : chez ces individus, l'absence de phénylcétonurie ne surprend pas car, généralement, l'acide phénylpyruvique n'apparaît dans les urines que pour des taux supérieurs à 15 mg/100 ml. Cependant, il existe des cas où la phénylpyruvicie est apparue pour un taux de phénylalanine égal à 8 mg/100 ml.

L'interprétation récente de ces phénomènes (BOISSE 1966, Presse Médicale Novembre) permet d'admettre que des hétérozygotes peuvent présenter des hyperphénylalaninémies persistantes.

L'atteinte mentale peut être variable. La durée de cette hyperphénylalaninémie aurait son importance dans l'apparition de cette atteinte.

Cependant, certaines formes ne peuvent être classées parmi les homozygotes ou les hétérozygotes. Actuellement, on pense que plusieurs allèles peuvent déterminer la maladie. Un troisième allèle, déterminant des formes frustes, a été récemment décrit (WOOLF et coll. Nature 1967, 213 et Lancet 1968, 1).

L'hypothèse de l'existence de ce troisième allèle a été établie à partir de l'observation de deux enfants présentant une "phénylcétonurie atypique" :

- . élévation importante de la phénylalanine dans les premières semaines de la vie (15-60 mg) mais inférieure à celle de la phénylcétonurie classique;

- . puis tendance à la normalisation dans les mois suivants (3-12 mg);

- . intelligence subnormale;

- . conversion partielle de la phénylalanine en tyrosine, donc existence d'une activité partielle de la phénylalanine-hydroxylase hépatique. Son activité serait fonction de la concentration en phénylalanine du sang dont l'excès exercerait une action inhibitrice.

Ce troisième allèle serait responsable des formes inhabituelles de la maladie, de certaines hyperphénylalaninémies (WOOLF et GOODWIN).

On évoque même la possibilité d'un quatrième allèle (WOOLF, GOODWIN, WADE) devant les résultats des tests de charge en phénylalanine de certaines formes de la maladie, résultats différents des cas précédents.

1.5. Le diagnostic positif en milieu hospitalier. Il est basé sur :

- la vérification de l'excrétion urinaire d'acide phénylpyruvique et de phénylalanine,
- le dosage sérique de la phénylalanine,
- l'épreuve de surcharge en phénylalanine,

chez le jeune nourrisson, avec mesure du taux de tyrosine. Cette épreuve de surcharge permet de détecter les hétérozygotes et les formes atypiques ou frustes de la maladie.

Les critères biochimiques du diagnostic sont :

- taux de phénylalanine supérieur à 15 mg/100 ml
- tyrosinémie inférieure à 5 mg pour 100 ml
- élimination urinaire supérieure à 100 γ /ml et acide orthohydroxyphénylacétique supérieur à 10 γ /ml. Il faut éventuellement répéter les dosages pour avoir une certitude absolue.

1.6. Le diagnostic différentiel

L'interprétation du dosage sérique de la phénylalanine doit tenir compte de l'existence possible d'une hyperphénylalaninémie répondant à une autre étiologie.

- Chez certains enfants normaux : élévation, modérée jusqu'à 5 mg/100 ml (HSIA) ou 8 mg/100 ml (LADU).

- Chez les prématurés, une hyperphénylalaninémie, assez fréquente, s'observe pendant les quatre premières semaines, modérée (5 à 9 mg/100 ml) (HSIA) ou parfois considérable (44 mg/100 ml) avec augmentation concomitante de la tyrosine (AUERBACH).

Les mécanismes de ces phénylalaninémies transitoires répondent à un déficit transitoire en phénylalanine hydroxylase ou à un déficit d'oxydation de la tyrosine chez le prématuré. Un taux élevé en tyrosine inhiberait la phénylalanine hydroxylase :

- Chez les frères et soeurs de phénylcétonuriques, soit spontanément pendant le premier mois, soit après épreuve de surcharge, en phénylalanine (ALLEN), mais il peut s'agir aussi d'un hétérozygote. Ce problème complique le diagnostic.

- Il existe des hyperphénylalaninémies secondaires à une affection hépatique grave du nourrisson.

- Une augmentation transitoire de la phénylalanine a pu, dans quelques cas, être rattachée à une phénylcétonurie maternelle méconnue jusque-là. Il convient donc de tester tous les parents des enfants présumés positifs. Plusieurs cas de phénylcétonurie maternelle ont pu être dépistés (COFFELT et KING, cités par GUTHRIE).

La descendance des mères phénylcétonuriques a été étudiée.

DENT rapporte les observations de trois enfants retardés, non phénylcétonuriques, nés d'une mère atteinte et de trois pères différents.

MABRY et coll. présentent le cas de trois familles où les enfants, nés de mères phénylcétonuriques, étaient débiles sans être atteints eux-mêmes par la maladie.

FISCH et coll. rapportent le cas d'un enfant hétérozygote, né de mère hétérozygote, qui était aussi sévèrement touché que son frère homozygote.

Certaines mères phénylcétonuriques ont donné naissance à des enfants normaux : par exemple les deux soeurs citées par WOOLF. Il s'agit de "formes atypiques" avec phénylalanine modérément augmentée.

BOISSE (Presse Méd., 1966, 74, n° 49) pense que l'hyperphénylalaninémie est nocive pour le fœtus à partir d'un certain taux et pour une certaine durée d'exposition.

FREZAL signale la relative fréquence des tares encéphalopathiques chez les enfants de mère hétérozygote non phénylcétonurique.

C.H. de MENIBUS rapporte, en Juillet 1967, l'observation de deux soeurs atteintes d'une forme fruste de phénylcétonurie. Parmi leurs onze enfants, un seul est homozygote, les autres sont hétérozygotes. Tous, à une exception près, présentent une encéphalopathie sévère avec microcéphalie.

La phénylcétonurie maternelle paraît une cause certaine de microcéphalie. Il est donc nécessaire d'examiner par le phénistix les urines des mères d'enfants porteurs de microcéphalie, surtout si plusieurs cas sont notés dans la fratrie.

2°/ L'ALBINISME

On distingue trois types :

a) Albinisme universel complet.

A un degré moindre, on parle d'albinisme universel incomplet. Fréquence : 1/200.000 naissances. Transmission récessive autosomique. Les complications oculaires et dermatologiques sont fréquentes.

b) Albinisme isolé de l'oeil.

Transmission récessive liée au sexe.

c) Albinisme partiel circonscrit en plages cutanées avec parfois atteinte de l'oeil.

Transmission en dominance autosomique. Le déficit enzymatique porte sur la tyrosinase des mélanocytes.

d) Forme particulière : le syndrome de CHEDIAK et coll. comprend un albinisme universel complet associé à d'autres malformations. C'est une maladie métabolique léthale avec inclusions anormales surtout visibles au niveau des leucocytes.

3°/ ALCAPTONURIE

Décrite par BAEDECKER en 1859. En 1902, GARROD en fait le prototype des erreurs du métabolisme.

Il existe une forte concentration urinaire en acide homogentisique donnant une coloration brune au bout de douze heures, réduisant la liqueur de FELHING, et donnant une coloration vert fugace avec le perchlorure de fer. Coloration brunâtre avec le phénistix.

La maladie est due à un déficit en acide homogentisique oxydase. L'accumulation d'acide homogentisique entraîne l'ochronose. Le diagnostic est exceptionnellement porté chez le nourrisson ou le nouveau-né. Le rhumatisme alcaptonurique chez l'adulte après cinquante ans constitue la seule complication notable. L'alcaptonurie est plus une anomalie qu'une maladie métabolique.

4°/ LA TYROSINOSE

Description par MEDES, en 1932 (associée à une myopathie). Maladie caractérisée par une cirrhose hépatique d'installation précoce suivie d'un rachitisme vitamino-résistant et d'une tubulopathie complexe de type TONI-DEBRE-FANCONI avec gluco-phospho-aminoacidurie.

Elle s'accompagne d'une excrétion anormale de tyrosine et de ses dérivés (acide parahydroxyphénylpyruvique, lactique et acétique) et

d'une tyrosinémie élevée avec phénylalanine sérique normale. Dans la majorité des cas, l'évolution est mortelle dans les premières semaines de la vie, dans un tableau "d'ictère grave". Parfois on a observé une transformation maligne de la cirrhose (hépatome en fin d'évolution). Quand la maladie apparaît dans les premiers mois, le retard staturo-pondéral est le premier signe.

Outre l'hépatomégalie très précoce, les autres signes de la maladie comprennent une anémie avec thrombocytopénie, déséquilibre acido-basique, hyperpigmentation cutanée.

Le déficit enzymatique porte sur la para-hydroxy-phényl-pyruvique oxydase responsable de la transformation de l'acide para-hydroxy-phényl-pyruvique en acide homogentisique.

La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires permet de faire le diagnostic.

Le test de MILLON est positif. Avec le phénistix, on observe une coloration vert pâle évanescent. On obtient un précipité dans les urines après adjonction de 2-4-dinitrophényl-hydrazone. (Parfois le clinitest est positif, il rend compte de la méliturie qui peut être permanente ou intermittente).

On note une tyrosinurie avec excrétion d'acide para-OH-phényl-pyruvique en cas de carence en vitamine C, dans certaines hépatites du nourrisson. (Cette dernière étiologie n'est pas retenue par tous). Il faut signaler la tyrosinémie transitoire du prématuré associée à une augmentation faible de phénylalanine par immaturité enzymatique. Ceci a été décrit dans les diagnostics différentiels des hyperphénylalaninémies.

La transmission est récessive autosomique.

5°/ GOITRES FAMILIAUX ET TROUBLES DE L'HORMONOGENESE

1896 : PENDRED publie deux cas associant goître-surdité chez deux soeurs.

La carence en thyrosine, funeste pour le développement cérébral, peut provenir d'une défectuosité dans la synthèse de l'hormone, le corps thyroïde étant présent en place ou goîtreux (J.M. ROBERT).

- Les biochimistes décrivent cinq types d'"erreurs de l'hormogénèse". (Elles représentent : 7,5 % (NEIMAN) à 21 % (KELLERSOHN) des hypothyroïdies congénitales).

Anomalies :

- a) de la captation de l'iode (STANBURY et CHAPMAN);
- b) de l'incorporation de l'iode aux molécules organiques (parfois associée à une surdimutité avec hypothyroïdie modérée : syndrome de PENDRED);
- c) de la condensation des iodothyrosines (HAMILTON);
- d) de la libération des iodothyronines (DE GROOT);
- e) de la désiodation des iodothyrosines (Mac GIRR).

- L'insuffisance thyroïdienne est extrêmement fréquente (158 fois sur 178 observations. JOSEPH et coll.). L'installation est précoce (P. GUINET).

Sur 100 cas :

- . 80 ont été diagnostiqués pendant les deux premières années de la vie,
- . 15 entre 2 et 5 ans,
- . 5 après 5 ans.

Le retard psychique varie avec la forme biologique, est fonction de la précocité du diagnostic. Les degrés sont variables depuis le myxoedème néonatal jusqu'aux formes diagnostiquées tardivement.

6°/ LES ERREURS METABOLIQUES DU CYCLE DE KREBS

a) L'hyperammoniémie : deux cas décrits par RUSSEL et coll. en 1962. Il s'agissait de deux cousines germaines âgées de 20 mois et 6 ans. Les premiers signes furent des vomissements épisodiques associés à des

accès de léthargie, ou d'agitation. Il existait un retard mental hyper-ammoniémie plasmatique et dans le liquide céphalo-rachidien, avec augmentation de la glutamine dans les urines. L'urée sanguine et son excrétion urinaire étaient normales.

Il s'agit d'un déficit en ornithine-carbamyl-transférase empêchant l'incorporation de l'ammoniaque dans le cycle de KREBS.

Un cas de déficit en carbamyl-phosphate-synthétase a été rapporté par FREEMAN et coll. en 1965, ayant conduit rapidement à la mort dans des signes d'intoxication ammoniacale. Quatre enfants étaient déjà morts dans les mêmes conditions dans la fratrie.

b) Citrullinurie : onze cas sont décrits; le premier par DENT en 1951. Les premières manifestations sont presque identiques aux précédentes, le retard mental était aussi noté. Mac MURRAY signale en 1962 une atrophie corticale chez son malade.

Cette maladie se traduit, au point de vue biologique, par une citrullinémie très augmentée, son excrétion est très augmentée, le taux dans le liquide céphalo-rachidien est important. L'urée sanguine était normale. L'hypothèse, non vérifiée, est celle d'un déficit en argininosuccinique synthétase. Les taux normaux d'urée paraissent infirmer ces hypothèses (voies accessoires au cycle de KREBS ?).

c) Arginino-succinylurie : neuf cas décrits, le premier par ALLAN en 1958. A des signes d'intoxication ammoniacale s'ajoutent des convulsions avec retard mental, une hépatomégalie accompagne les signes digestifs, les cheveux sont cendrés, cassants. Les chiffres concernant les taux d'A.S.A. dans le plasma, le liquide céphalo-rachidien ou les urines sont variables avec les observations. L'urée était aussi normale dans cette erreur métabolique. Il s'agirait d'un déficit en argininosuccinase.

d) L'argininurie : un cas décrit en 1965 par PERALTA-SERANO. Sujet né de parents consanguins, présentant des convulsions avec hépatomégalie, troubles des phanères, et d'oligophrénie profonde. L'urée était normale, l'excrétion d'arginine importante.

L'hypothèse est celle d'un déficit en arginase.

7°/ METHIONINEMIE :

par défaut de décarboxylation oxydative. Le début est précoce; dans les premières semaines, apparition de signes neuropsychiques, puis tendance aux hémorragies avec retard mental.

- Hyperméthioninémie.
- Les urines ont une odeur anormale de beurre rance.
- Amino-acidurie généralisée avec importante excrétion de méthionine et de l'acide céto-méthiol-butyrique. (Un cas dans une fratrie de cinq avec quatre décès déjà - GERBEAUX et MALLET).

On note dans la littérature un cas de malabsorption de la méthionine avec retard mental et élimination d'acide α hydroxybutyrique; d'autres symptômes sont signalés : hypertonie, convulsions, avec odeur anormale des urines, cheveux blonds.

8°/ HOMOCYSTINURIE

L'homocystinurie a été décrite presque simultanément par CARSON et coll. et GERRITSEN et coll. en 1962. L'homocystine est le dérivé d'oxydation de l'homocystéine, elle représente sa forme circulante. L'homocystéine provient de la dégradation de la méthionine.

L'absence de cystathionine-synthétase responsable de la synthèse de cystathionine à partir de l'homocystéine et de sérine, entraîne la maladie.

Ce blocage métabolique entraîne :

- a) Une augmentation nette mais inconstante de méthionine :
(30 à 140 μ M/100 ml)
- b) L'apparition d'un taux plasmatique d'homocystine qui reste modéré (sa cléarence rénale est élevée).
- c) L'homocystinurie pathognomonique de la maladie.

Actuellement, cinquante cas environ sont connus.

L'homocystinurie est, après la phénylcétonurie, la cause la plus fréquente d'arriération mentale.

— L'examen clinique permet de faire le diagnostic.

a) Le retard mental est progressif :

le Q I varie entre 20 et 50 (CARSON 1965).

On estime que trois quarts des homocystinuriques sont débiles.

L'enquête de SCHIMCKE (1965) rapporte 21 cas de débilité chez 38 malades; 6 seraient normalement intelligents.

b) L'aspect du malade attire l'attention :

D'abord le "Flush malaire", érythème malaire fugace récidivant, parfois cyanique, présent chez neuf malades sur dix. Les cheveux sont blonds, cassants, clairsemés.

c) La démarche est caractéristique : en canard, à la "Charlot". 50 % des malades ne peuvent monter ou descendre un escalier.

d) Le retard mental est souvent aggravé par les troubles oculaires qui isolent le malade : luxation du cristallin, glaucome, cataracte. (5 % des individus présentant des luxations non traumatiques du cristallin seraient homocystinuriques).

e) On note des anomalies squelettiques : le genu valgum est le signe le plus fréquent; puis cyphoscoliose, pieds creux avec fractures spontanées. La morphologie de ces malades se rapproche de celle des syndromes de MARFAN. L'arachnodactylie évocatrice de ce syndrome n'est qu'occasionnelle dans l'homocystinurie où l'on observe, parfois, une dolichosténomélie.

Les autres symptômes de la maladie peuvent comprendre une atteinte hépatique à type de surcharge graisseuse.

Le pronostic est dominé par les accidents thrombo-emboliques.

La mort survient avant l'âge de dix ans; peu de malades dépassent trente ans.

— Le diagnostic et le dépistage de la maladie reposent sur la mise en évidence de l'homocystinurie.

a) Réaction de BRANDT positive: coloration rouge foncé en présence de n'itroprussiate avec l'acide cyanhydrique comme réducteur. La réaction est positive parfois au deuxième jour.

Cette réaction peut être négative lors de restriction protéique.

Elle est non spécifique (positive également dans la phénylcystinurie avec tous les composés sulfidrylés).

Une amélioration du test de BRANDT est proposée par G. LINK SPAETH et coll. (Pediatrics, octo. 67).

Ce test serait spécifique de l'homocystinurie, très sensible (la réaction est positive avec 2 mg/100 ml d'homocystine dans les urines). Ce test est supérieur au test de BRANDT; il y a très peu de faux-cas positifs.

b) Chromatographie bidirectionnelle sur papier précédée d'une oxydation.

c) Electrophorèse des urines à pH : 3,9 avec peroxydation, permet de différencier l'acide cystéique de l'acide homocystéique.

d) Dosage par chromatographie sur colonne.

Taux normal de méthionine. Parfois

e) La charge en méthionine entraîne, en quelques heures, une excrétion accrue d'homocystine.

f) Biopsie hépatique pour étude de l'activité enzymatique.

La transmission est récessive autosomique.

9°/ CYSTHATIONINURIE

Décrite par HARRIS et coll. en 1959, chez une femme imbécile de 64 ans. Quatre cas sont décrits, dont trois débiles mentaux (dans un cas, deux membres de la famille semblent modérément atteints).

Il existe un déficit de l'enzyme de clivage de la cysthationine en cystéine et homosérine. Le dosage de cette activité n'a pas encore été réalisé.

Apparition de cysthationine dans le plasma, le liquide céphalo-rachidien. Excrétion urinaire importante.

La réaction de BRANDT n'est pas positive.

En principe le traitement serait basé sur un régime pauvre en méthionine riche en cystine. La vitamine B₆ diminuerait la cysthationinurie.

10°/ CYSTINURIE - LYSINURIE

Découverte en 1810 par WOLLASTON. Maladie caractérisée par une excrétion urinaire accrue de cystine, lysine, arginine, ornithine, avec un taux normal ou diminué de cystine.

La physiopathologie de l'affection est complexe; on suppose un mécanisme de transport commun à ces quatre acides aminés, avec un phénomène de compétition au niveau de la réabsorption tubulaire (ROBSON 1957).

Les signes de début orientent vers l'appareil rénal. La colique néphrétique est le signe d'appel le plus fréquent; dans la majorité des cas, le diagnostic est porté après vingt ans, mais une enquête anamnétique permet de retrouver des signes urinaires avant six ans dans 91 % des cas.

Le pronostic de la maladie est dominé par la fréquente nécessité d'une intervention chirurgicale pour lithiase, parfois itérative, et par la mortalité, non négligeable. Sur 92 sujets (FARRIAUX), 26 sont morts : 12 d'insuffisance rénale, 2 d'amylose.

- Réactions d'identification ou de dépistage :

- . cristaux de cystine dans les urines fraîches,
- . réaction de SULLIVAN → rouge,
- . réaction de BRANDT : non spécifique; également positive dans l'homocystinurie; méthode peu sensible pour la cystinurie (sa positivité exige un taux de 200 mg/jour).

- La cristallurie est fréquente, la lithiase cystinurique est rare (faible minorité des lithiases).

- Transmission : forme récessive autosomique : 1/80.000 (KNOX).
forme récessive incomplète :
 hétérozygote = 1/250
 homozygote = 1/250.000

Cette forme correspond à l'existence de trois phénotypes définis biologiquement par :

- 1) une excrétion exagérée des acides aminés,
- 2) excrétion modérément augmentée
- 3) excrétion normale.

Efficacité thérapeutique de la d-pénicillamine; de la cure de diurèse avec alcalinisation des urines.

11°/ LA CYSTINOSE ou maladie de Lignac.

Elle rentre dans l'étiologie du syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI.

- Elle correspond à un défaut de transformation de la cystine en cystéine, entraînant une thésaurismose.

- Cette maladie est expliquée :

a) par un déficit primaire en cystine-réductase : responsable de la surcharge et de la néphropathie secondaire.

b) par un déficit secondaire en enzymes "SH-dépendants" dans les tissus envahis par ces dépôts, et une diminution générale de l'activité enzymatique.

Il existe deux formes de la maladie. La forme précoce s'observe de la quatrième semaine au vingt-quatrième mois. On note des signes digestifs avec atteinte de l'état général, un rachitisme vitamino-résistant.

Les signes biologiques de la maladie (hyperamino-acidurie globale avec hyperphosphaturie; méliurie non constante, phosphorémie basse) ne permettent pas un dépistage de la maladie.

Le signe pathognomonique est donné par l'examen du fond d'oeil à la lampe à fentes : dépôts de cystine dans la cornée et le cristallin

sous la forme d'une poussière brillante, avec apparition tardive d'une photophobie.

La fréquence du gène est de 1/200.

La fréquence de la maladie est comprise entre 1/40.000 et 1/65.000. Transmission récessive autosomique avec consanguinité fréquente (1/6. DEBRE).

12°/ L'HYPERHYDROXYPROLINEMIE.

Affection métabolique décrite pour la première fois en 1962 par Mary EFRON et coll. à propos d'une fillette née de mère débile et d'un mariage probablement consanguin présentant, outre un strabisme, une débilité mentale assez prononcée. (QI = 26) accompagnée de troubles caracté-
riels et d'hyperactivité motrice.

- Il s'agit d'une amino-acidurie prérénale affectant le métabolisme de l'OH-proline libre qui est un acide aminé non essentiel. L'OH-proline est surtout localisée au niveau du collagène dont elle représente un constituant essentiel (14 %).

- L'OH-proline (ADAMS et GOLDSTONE) est normalement oxydée en acide L-1-pyrroline 3-hydroxy-5-carboxylique en présence d'une enzyme, l'hydroxy-proline oxydase d'origine hépatique et rénale. (La preuve de son existence a été faite par M. EFRON et coll.). Le déficit en OH-proline oxydase est responsable du syndrome (preuves indirectes).

- Le syndrome biologique comprend essentiellement :

. une hyperhydroxyprolinémie (OH-proline libre) non influencée par la restriction alimentaire. (L'OH-proline est facilement synthétisée par l'organisme).

. une hyperhydroxyprolinurie. On n'a pas pu prouver que l'hyperhydroxyprolinémie était responsable du retard mental. Transmission génétique non établie.

- La chromatographie du sang ou de l'urine, selon la technique de M. EFRON, avec le réactif de JEPSON et SMITH, donne rapidement, au bout

d'une minute, une coloration rouge cerise spécifique, intense avec l'OH-proline.

- La chromatographie sur colonne (selon la méthode de MOORE et STEIN) permet le dosage urinaire et sanguin de l'OH-proline.

13°/ L'HYPERPROLINEMIE

Trois cas sont rapportés par M. EFRON et coll., d'autres par FURHMAN, KOPELMAN. (Le cas de JOSEPH, rapporté en 1958, comportait le même syndrome biologique urinaire, mais la prolinémie était normale).

Outre les perturbations rénales (hématurie microscopique et infection urinaire chronique), le tableau biologique est dominé par : l'hyperprolinémie avec une hyperaminoacidurie sélective portant sur la proline, l'hydroxyproline, le glycocolle.

(Les méthodes chromatographiques :

- sur papier (EFRON),
- sur colonne,

permettent la détection du syndrome, le dosage des acides aminés).

La prolinémie conduit à l'acide glutamique.

La prolinémie de type I est due à un déficit en proline-oxydase (responsable de la conversion proline $\rightarrow$ acide Δ_1 -Pyrroline-5-carboxylique).

Le type II est dû à un déficit en Δ_1 -pyrroline-5-carboxylo-déshydrogénase.

Les autres symptômes signalés sont : un retard mental, des convulsions souvent déclenchées par stimulation lumineuse, une surdité.

Le syndrome biologique d'hyperprolinémie se transmettrait de façon récessive autosomique.

14°/ LA MALADIE DES URINES A ODEUR DE SIROP D'ERABLE.

Synonymes : leucinose, ou céto-acidurie à chaîne ramifiée.

Syndrome décrit, en 1954, par MENKES et coll.

WESTALL DANCIS et MILLER découvrent la leucine dans les urines d'un nourrisson malade.

La leucinose est due à un défaut ou une nette diminution de l'activité décarboxylasique tissulaire des acides aminés à chaîne ramifiée : leucine, isoleucine, valine. L'anomalie pourrait porter sur un seul acide aminé, les perturbations des deux autres acides aminés seraient secondaires.

— Le tableau clinique est stéréotypé. L'enfant, né normal, présente, après trois à cinq jours, des difficultés de la succion, refuse ses biberons et vomit. Les crises convulsives toniques, cloniques, ou tonico-cloniques, succèdent à des accès de léthargie avec hypotonie généralisée.

Il existe des formes à début retardé, les signes digestifs et neuro-psychiques sont toujours au premier plan. Certaines formes ayant bénéficié d'un traitement restrictif ont une évolution favorable (SYDERMAN, WESTALL, DURAND). Il faut noter que la prise de lait peut déclencher un accident neurologique avec une accentuation de l'odeur anormale des urines.

L'âge de décès se situe dans la première enfance. Neuf cas sur dix meurent en quelques semaines ou quelques mois (DANCIS). Les troubles respiratoires sont fréquents; ces nouveau-nés présentent une hypotrophie staturo-pondérale nette avec tendance aux infections secondaires.

— Signes biologiques de la maladie :

a) Odeur caramel, de sucre brûlé des urines; odeur s'accroissant lors des poussées.

b) Taux importants dans le sang et les urines des acides aminés à chaîne ramifiée. On observe une nette augmentation de l'allo-isoleucine.

c) Les taux des acides α -cétoniques sanguins et urinaires, dérivés des acides aminés à chaîne ramifiée sont importants (acide α

cétoiso-caproïque, acide α céto β -méthyl-valérique, acide α cétoiso-valérique).

d) Dans les urines, l'excrétion des dérivés indolés (en particulier de l'acide indole acétique) est accrue.

e) D'autres anomalies biologiques ont été signalées :

- . une hypoglycémie dans le premier cas de LONSDALE,
- . élimination urinaire accrue d'acide α -céto-glutarique.

L'explication de ces derniers phénomènes n'est pas éclaircie.

En conclusion : il s'agit d'une maladie métabolique portant sur les acides aminés à chaîne ramifiée. Leur métabolisme comprend deux étapes importantes :

1/ Une transamination grâce à une transaminase en présence de vitamine B₆.

2/ Une décarboxylation oxydative. Quatre enzymes sont requises pour assurer cette deuxième étape (G. FONTAINE) :

- . le pyrophosphate de thiamine (P.P.T.),
- . le coenzyme d'acétylation (Co A),
- . le NAD⁺,
- . l'acide lipoïdique.

Dans la céto-acidurie à chaîne ramifiée, le blocage se situe au niveau de la seconde étape.

La diététique constitue l'essentiel du traitement : restriction en leucine, isoleucine, valine, qui sont des acides aminés indispensables.

Traitement difficile, coûteux, uniquement réalisable en milieu spécialisé.

- La céto-acidurie à chaîne ramifiée donne une réaction positive avec :

- . le perchlorure de fer ou le phénistix = bleu-noir;
- . la D.N.P.H. : on obtient un précipité indiquant la présence d'acide cétonique;
- . la chromatographie des acides aminés du sang et de l'urine objective le bloc.

- Le dépistage est réalisable par un test d'inhibition bactérienne analogue à celui de la phénylcétonurie. L'inhibiteur du bacille subtilis est la 2-méthyl-leucine.

Peu de cas ont été publiés; on ne peut donner la fréquence. Il s'agit d'une maladie beaucoup plus rare que la phénylcétonurie, mais beaucoup plus léthale.

Il s'agit d'une affection récessive autosomique. Une enquête aux U.S.A. a révélé un cas sur 130.000 nouveau-nés.

15°/ LA MALADIE DE HARTNUP

Décrite par BARON et coll. en 1956, à propos de deux enfants de la famille des HARTNUP.

Synonymes : "maladie H", "Hart's disease".

Vingt-quatre cas sont publiés.

Il s'agit d'une maladie évoluant par poussées; ces poussées sont favorisées par des facteurs déclenchants. La symptomatologie associe des signes cutanés et des troubles neuro-psychiques qui sont intermittents chez un même malade. Variables d'un malade à l'autre :

a) Dermatite photosensible de type pellagroïde.

b) Des signes neurologiques fréquents : ataxie cérébelleuse aiguë accompagnant les poussées cutanées, toujours régressive.

Deux malades de BARON sont retardés mentaux.

L'évolution de la maladie est habituellement favorable, elle régresse avec l'âge. Le traitement n'a pas une importance prédominante, mais efficacité heureuse de la nicotamide, des antibiotiques intestinaux.

Le syndrome biologique comporte :

a) Une amino-acidémie normale ou diminuée.

b) Une amino-acidurie importante (d'origine rénale).

c) L'élimination d'une quantité importante de tryptophane libre dans les selles est constante.

d) Une excrétion anormale de dérivés indolés (BARON, JEPSON, 1956).

Le métabolisme du tryptophane, qui est un acide aminé indispensable, conduit à la production de :

- . acide nicotinique
- . sérotonine
- . indole et dérivés.

La physiopathologie de la maladie est très complexe.

A partir des données cliniques et biochimiques de la maladie, BARON a fait des déductions pathogéniques :

a) Défect du métabolisme du tryptophane dans sa transformation en acide nicotinique.

b) Trouble du transport du tryptophane au niveau du rein et de l'intestin.

c) Rôle de la flore bactérienne intestinale.

LAHEY et HOOFT réfutent ces deux premières hypothèses. Ils pensent que la "maladie de HARTNUP" est due à une malabsorption intestinale du tryptophane. Les autres perturbations découlent de cette anomalie.

(1) Déficit en acide nicotinique.

(2) Formation d'indole par la tryptophanase bactérienne.

Le déficit en acide nicotinique est dû :

a) Au trouble d'absorption intestinale du tryptophane.

b) A un blocage de sa voie métabolique principale par l'indole et ses dérivés formés dans l'intestin par la tryptophanase bactérienne.

Il s'agit d'une maladie récessive autosomique pour un gène rare (JEPSON 1960. WOOLF 1961).

16°/ MALADIE DES URINES A ODEUR DE HOUBLON

(CAST-HOUSE disease). JEPSON, SMITH et STRANG.

Un cas décrit en 1958 : maladie rare voisine de la leucinose sur le plan clinique; elle comportait un retard mental. L'odeur des urines est proche de celle de la leucinose.

L'erreur biochimique n'est pas encore précisée. On notait une élimination importante de phénylalanine, tyrosine, de leucine, de méthionine et de leurs dérivés, avec prédominance de l'acide γ -OH butyrique donnant cette odeur à l'urine. La malade de SMITH éliminait aussi de l'acide phényl-pyruvique.

Le test au perchlorure de fer était positif. Il n'y a pas de traitement décrit ou proposé. La transmission génétique n'est pas établie.

17°/ LES GLYCINURIES

1.17. L'hyperglycinémie idiopathique avec glycinurie ou glycinose, décrite par CHILDS et coll. en Avril 1961.

Onze cas sont connus avec sept individus dans les fratries, décédés dans un tableau clinique comparable :

- . vomissements, somnolence, retard staturo-pondéral,
- . cétose, neutropénie, thrombopénie.

Les symptômes sont très précoces. Ils apparaissent dès la naissance ou dans les premières vingt-quatre heures. Les premiers signes sont digestifs, respiratoires, neuro-psychiques (convulsions).

Sur ces onze cas, trois sont débiles mentaux et en vie.

La mort est précoce : de onze jours à seize mois.

Le syndrome biologique comporte essentiellement :

- Une hyperamino-acidémie prérénale (augmentation du glyco-colle dans le sang, le liquide céphalo-rachidien, les urines, la sueur, bien visible sur l'électrophorèse, la chromatographie bidimensionnelle sur papier, la chromatographie sur colonne.

« Les expérimentations portées également sur la levure, la pulpe, l'ailanth, la mûre et la vigne, sont aussi toutes positives.

Tous les produits sont proposés pour régénérer la culture, la vigne surtout, à une date ou forme et sans attendre.

4. Le sucre et l'alcool passent à un stade de glycosylation, ce qui permet la transformation de glycose en sucre glycosylé. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

5. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

La transformation glycosylée est par l'addition d'alcool, elle est en forme d'une transformation chimique complexe. La culture est en ce stade complexe.

Les transformations glycosylées à partir de l'addition de sucre ou d'alcool sont complexes, chimiques et biologiques.

6. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

7. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

8. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

9. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

10. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

11. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

12. Le sucre et l'alcool sont transformés en alcool simple, ce qui permet la transformation de glycose en alcool simple. La transformation par l'addition d'un sucre simple que les cellules peuvent utiliser comme énergie.

d) Glycinurie associée à un trouble du métabolisme de la proline

En 1958, JOSEPH et coll. rapportent un syndrome comportant des convulsions néonatales apparues chez quatre enfants d'une même fratrie dont deux meurent à dix mois et deux ans. Le syndrome biologique associait une prolinémie normale avec :

- . hydroxyprolinurie
- . hyperprolinurie
- . glycinurie.

Le cas de SCHAFER et coll., en 1961, associe encéphalopathie, hypoplasie rénale et surdité. Dans ce cas, on notait une hyperprolinémie; les autres éléments du syndrome biologique étaient identiques au cas de JOSEPH.

18°/ L'HISTIDINEMIE ou syndrome de GHADIMI (1961)

Dix-huit cas sont connus.

Affection rare compatible avec la vie à laquelle on doit penser devant un enfant blond aux yeux bleus présentant des troubles du langage (perturbation du langage phrasé, difficulté à prononcer les consonnes).

Sur ces dix-huit cas, sept sont débiles mentaux.

Le déficit porte sur l'histidase bloquant la voie principale conduisant, après des étapes successives nombreuses, à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. L'histidase assure la conversion de l'histidine (ou imidazole alanine) en acide urocanique.

— Le syndrome biologique comprend :

- . Une élévation nette de l'histidine dans le sang et les urines.
- . Une excrétion importante des acides imidazoles urinaires, surtout de l'acide imidazole pyruvique.
- . Le dépistage de la maladie peut se faire par un test d'inhibition bactérienne (bacille subtilis-azserine). La réaction au perchlo-

rure de fer donne une coloration gris-verdâtre, variable d'un jour à l'autre; par contre le phénistix est négatif.

Il n'y a pas de traitement de cette maladie sans risque vital d'ailleurs.

La transmission génétique serait récessive autosomique.

Cette maladie serait à distinguer de l'imidazole amino-acidurie décrite par BESSMAN et BALDWIN dans certaines dégénérescences cérébro-maculaires. La transmission génétique serait différente :

- = dominante pour le syndrome biologique,
- = récessive autosomique pour le syndrome clinique.

19°/ L'HYPERVERVALINEMIE

Due à un déficit en valine-transaminase, décrite par WADA au Japon.

Le tableau clinique associait un défaut de croissance, des vomissements, un nystagmus, des troubles de la succion.

Le taux de valine était multiplié par dix dans le sang et les urines.

Ce cas fut amélioré par un régime pauvre en valine, leucine, isoleucine.

20°/ L'HYPERLYSINEMIE

Décrite par WOODY en 1964, l'hyperlysinémie s'accompagne d'une excrétion urinaire importante associant aussi l'homocitrulline et l'homocitrulline.

Les principales manifestations de la maladie comprennent un retard mental avec convulsions, myoclonies, hypotonie et hypotrophie.

21°/ L'INTOLERANCE CONGENITALE A LA LYSINE avec intoxication ammoniacale.

Quatre cas sont décrits.

Par chromatographie, on note un taux élevé de lysine dans le sérum. Quand le régime est riche en protéines, on note une augmentation de l'ammoniémie, de l'arginine par inhibition de l'arginase. Cette maladie peut être contrôlée par un régime pauvre en protéines. On a noté une consanguinité dans deux cas sur quatre. Ceci évoquerait une hérédité récessive autosomique.

B - LES INTOLERANCES AU SUCRE, LES ERREURS METABOLIQUES

- Certaines enzymopathies sont responsables de manifestations pathologiques graves : pour certaines, le symptôme majeur est une hypoglycémie.

Cette hypoglycémie peut être immédiate à l'ingestion du sucre en cause. Elle peut n'apparaître qu'à l'effort signant un état d'hypoglycémie chronique. L'attention du médecin peut alors être attirée par des manifestations secondaires à l'hypoglycémie, par exemple l'hypercorticisme réactionnel des glycogénoses (forme I de CORI). Cette erreur métabolique correspond à une surcharge de certains organes en glycogène.

Dans ce cas particulier avec surcharge tissulaire, le diagnostic repose sur l'étude histologique, histochimique et enzymologique de prélèvements biopsiques. Le syndrome biologique donne des renseignements indirects, de valeur inégale, pour le diagnostic ou le pronostic de l'affection. Pour ces deux raisons, le dépistage dans ce cas particulier paraît difficile.

- La majorité des autres enzymopathies s'accompagne d'une méli-
turie, facilitant un éventuel dépistage.

Le terme de méliturie traduit la présence dans l'urine de sucre, quelle qu'en soit sa nature.

La classification des mélituries est basée sur deux critères (J.M. COTTE et C. COLLOMBEL) :

- a) la nature des sucres identifiés,
- b) l'origine ou la nature des troubles liés à la méliturie.

Chez le nouveau-né ou le nourrisson, la méliturie peut être secondaire à la déficience d'un organe.

Elle peut être primitive, la déficience de l'organe est secondaire.

Cette déficience est d'origine hépatique, intestinale (défaut d'hydrolyse), ou rénale. L'inhibition, l'insuffisance ou l'absence d'enzymes hépatiques responsables du métabolisme de certains sucres entraînent l'apparition :

- . de galactosuries primitives ou secondaires,
- . de fructosuries primitives ou secondaires.

Le défaut d'hydrolyse intestinale de certains sucres se manifeste par des diarrhées chroniques.

Méthodes d'études d'une méliturie.

(1) La recherche des sucres urinaires :

-- mise en évidence du pouvoir réducteur de l'urine, d'une glucosurie par la glucose-oxydase, du pouvoir rotatoire de l'urine, de la formation d'osazones;

- aux moyens de réactions colorées.

(2) L'identification des oses :

- par chromatographie
 - . sur papier,
 - . ou en couche mince (serait simple, rapide, sûre, permettrait un diagnostic biochimique précis);
- par électrophorèse.

(3) Le dosage des sucres sanguins ou urinaires :

Par des méthodes communes à tous les oses, ou des méthodes spécifiques permettant de doser isolément un sucre en présence d'autres sucres, c'est-à-dire des méthodes enzymatiques spécifiques, colorimétriques ou chromatographiques.

— Une méliturie peut être :

=A= PHYSIOLOGIQUE.

Il existe des mélituries néonatales :

. On peut observer des traces de xylulose dans l'urine du nouveau-né (pentosurie physiologique minime).

. Ces mélituries néonatales correspondent à une immaturité rénale ou hépatique :

- lactosurie (toujours < 700 g/l), transitoire, apparaissant au troisième ou cinquième jour;
- fructosurie souvent associée, dans les quinze premiers jours de la vie, à une glycosurie, une lactosurie, une galactosurie.

=B= PATHOLOGIQUE SECONDAIRE

- . à une déficience hépatique (fructosurie - galactosurie),
- . à un trouble intestinal (lactosurie et saccharosurie par entérite,
- . à un trouble rénal :
 - diabète rénal,
 - maladies associant une tubulopathie complexe (maladie de WILSON; syndrome de TONI-DEBRE-FANCONI, de LÖWE).

=C= PRIMITIVES OU ESSENTIELLES.

Elles correspondent à une tare enzymatique initiale héréditaire.

1°/ MELITURIES PRIMITIVES BENIGNES

Sans manifestations cliniques.

a) La fructosurie essentielle (1876, ZIMMER et coll.).

Elle atteint 2 à 12 g/24 heures (après absorption de 50 g de fructose). On l'explique par un déficit partiel en fructokinase hépatique (80 % de la dose ingérée est métabolisée) ou l'existence d'une voie de suppléance (hexokinase musculaire).

Fréquence : 1/1.000 (J.M. COTTE, C. COLLOMBEL). Transmission récessive autosomique. Anomalie plus que maladie ne nécessitant pas de traitement.

b) Pentosurie essentielle ou xylulosurie, décrite en 1892 par SALKOWSKI et coll.).

En 1962 : estimation de la fréquence 1/50.000,

En 1964 : 1/4.000. J.M. COTTE . C. COLLOMBEL.

Le xylulose provient du métabolisme intermédiaire (sucre non apporté par l'alimentation). Une enzyme anormale transforme l'acide glycuronique en xylocétose par décarboxylation. Sans manifestations à la naissance. Transmission récessive autosomique.

c) Saccharosurie endogène.

Synthèse endogène par des enzymes "anormales". - HOECH : 1933.

2°/ MELITURIES PRIMITIVES GRAVES

Maladies métaboliques responsables d'intolérances alimentaires congénitales entraînant des troubles sérieux, parfois la mort.

— Parmi les enzymopathies hépatiques :

- . la galactosémie
- . l'intolérance héréditaire au fructose.

* LA GALACTOSEMIE *

Le premier cas a été décrit par Von REUSS en 1908, chez un nourrisson de huit mois. GOPPERT, en 1917, décrit trois cas familiaux.

a) Le déficit enzymatique porte sur la galactose-1 phosphate-uridyl-transférase responsable de la transformation du galactose-1 phosphate en glucose-1 phosphate, dont l'accumulation dans l'organisme déterminerait les symptômes majeurs de la maladie; cette accumulation provoque une galactosurie. (Des étapes intermédiaires impliquent l'u.D.P. glucose aboutissant à l'u.D.P. galactose). L'u.D.P. galactose est ensuite transformé en u.D.P. glucose par une épimérase. L'u.D.P. glucose rentre dans le cycle normal du glucose.

b) La gravité des accidents au moment de la naissance s'explique par l'absence ou le faible développement à cet âge de la vie, de la voie accessoire de transformation du galactose 1 phosphate en u.D.P. galactose par l'uridyl-disphospho-pyrophosphorylase. Le développement de cette voie accessoire explique l'amélioration de la tolérance de certains sujets au galactose dans les années qui suivent.

— Les manifestations sont toujours précoces, liées à l'alimentation lactée; elles apparaissent les premiers jours ou les premières semaines de la vie.

a) Il existe des formes sévères néonatales :

. Les signes digestifs sont précoces avec, au premier plan, des vomissements, une anorexie, une diarrhée rebelle entraînant un retard staturo-pondéral, ou une chute de la courbe de poids.

. L'ictère précoce est constant, caractéristique par sa durée (sans signes rétentionnels ou d'hémolyse), associé à une hépatomégalie d'apparition progressive, ferme, dure dysmétrique, prédominante au niveau d'un lobe. Certains de ces caractères orientent parfois vers une affection tumorale. Au deuxième mois, habituellement, la splénomégalie apparaît, le tableau se complète rapidement : c'est la cirrhose métabolique avec grande insuffisance hépatique, ascite, oedème.

. La cataracte, toujours bilatérale, a une grande valeur diagnostique. Elle apparaît à la fin du premier mois de la vie, au cours du deuxième mois. D'abord zonulaire avec conservation de la vision à ce stade, elle devient nucléaire. La cécité est complète.

. Le développement psycho-moteur est toujours très précocement et très gravement retardé : retard du sourire, nuque molle, au début. Le nourrisson reste hypotonique, indifférent à son entourage, isolé par ses troubles oculaires, par son déficit sensoriel. Le nourrisson meurt en insuffisance hépatique à l'occasion souvent d'une infection intercurrente.

b) Il existe des formes modérées, où les signes initiaux sont plus discrets : troubles digestifs, retard du développement somatique ou psycho-moteur.

Le diagnostic est fait souvent quelques années après devant l'association : retard mental, cirrhose, cataracte.

c) Les formes frustes sont découvertes lorsque l'on explore certaines familles de galactosémiques. Il s'agit souvent de sujets ayant présenté des troubles gastro-intestinaux dans l'enfance, un dégoût absolu pour le lait.

— Le syndrome biologique.

a) Urinaire :

. Galactosurie par examen systématique des urines devant les manifestations décrites. Elle est proportionnelle à l'alimentation lactée, disparaît en vingt-quatre heures après suppression du galactose.

. La protéinurie (sans atteinte glomérulaire) très fréquente, non constante. Apparaît quarante-huit heures après la prise de lait, disparaît en quelques jours; elle est associée à :

. Une hyperaminoacidurie qui apparaît dans les jours qui suivent l'introduction du lait dans l'alimentation. Elle traduit la souffrance tubulaire.

. Il existerait une hypoglycémie : le galactose-1 phosphate bloquerait la phospho-glucosyl-mutase au sein de la voie glycolytique.

b) Sanguin :

- . Augmentation des sucres réducteurs totaux (2 à 3 g/l) à la suite d'un repas lacté.
- . Glucosémie basse .
- . Galactosémie élevée (plusieurs grammes/l).
- . Tests hépatiques perturbés.

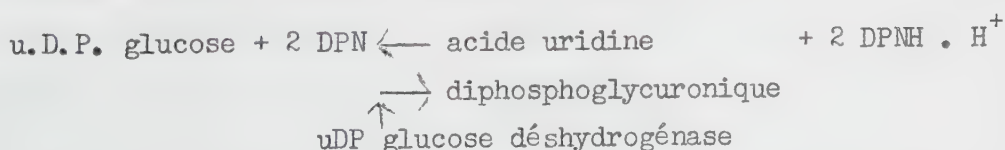
— Le diagnostic positif.

. Le diagnostic doit être évoqué devant tout nourrisson présentant des troubles dyspeptiques, avec stagnation pondérale, ictère et hépatomégalie. La régression de tous ces symptômes après restriction en galactose, a une grande valeur.

. Le diagnostic biologique positif repose sur la constatation d'une méliturie identifiée comme étant une galactosurie (papier réactif à la galactose-oxydase) d'une tubulopathie avec protéinurie d'une hyperamino-acidémie, d'une épreuve de charge en galactose positive. Elle est dangereuse pour le nourrisson en raison de l'hypoglycémie importante secondaire qu'elle entraîne associée à son cortège habituel de manifestations. On constate, au cours de cette épreuve, une galactosémie à 3 g/l environ, se normalisant en quatre, six ou huit heures, accompagnée d'une hypoglycosémie, avec galactosurie, et hyperamino-acidurie. Aussi s'oriente-t-on vers la mise en évidence du déficit enzymatique :

(1) Mise en évidence du déficit en galacto-transférase (méthode ANDERSON et coll.) sur ponction-biopsie hépatique, sur les hématies.

Le principe de la réaction repose sur la consommation d'u.D.P. glucose par les hématies d'un hémolysat du sujet en présence de galactose 1-phosphate. Le taux d'u.D.P. glucose restant teste l'activité enzymatique. Son taux est mesuré en faisant intervenir une seconde intervention enzymatique qui se lit au spectro-photomètre.



La densité optique augmente avec l'apparition du $\text{DP.N.H} - \text{H}^+$

(2) Etude de l'accumulation du galactose 1-phosphate

Dosage de sa concentration dans les hématies du nouveau-né incubées deux heures à 37° dans une solution de galactose.

(3) Méthode de Hers.

Après incubation des hématies du nouveau-né avec du galactose marqué au C₁₄, évaluation du CO₂ marqué, formé. Sa quantité est proportionnelle au galactose métabolisé.

L'évolution de la maladie est le plus souvent fatale dans les six premiers mois de la vie.

L'épreuve de charge en galactose permet le dépistage des hétérozygotes (en l'absence de toute atteinte hépatique globale). Le taux de galactose-1 phosphate uridyl-transférase est retrouvé à 50 % de la normale.

Cette épreuve a montré que, chez certains individus, le taux de l'activité enzymatique était de 75 % par rapport au taux normal (LANCET - Février 13 - 1965). Il s'agit du "Duarte Variant". On décrit sous ce nom une mutation affectant l'activité enzymatique de la galactose-transférase. Cette mutation porte son taux d'activité à 75 % chez le sujet hétérozygote normal "Duarte" Variant, et à 50 % chez le sujet homozygote "Duarte Variant".

		Activité de la galacto-transférase
Homozygote normal	 	100 %
Homozygote galactosémique	 	0
Hétérozygote normal galactosémique	 	50
Hétérozygote normal "Duarte "Variant"	 	75
H o m o z y g o t e "Duarte Variant"	 	50
Hétérozygote "Duarte Variant" - "galactosémie"	 	25

Une étude de la fréquence des hétérozygotes, pour la forme grave de la maladie, réalisée en Suisse par dosage de la galactose-transférase des hématies dans une population normale, a montré :

hétérozygote : 2 %

homozygote : 1/10.000 (Acta. Genet. Statist. med. Suisse
1967 17 n° 4)

La transmission de la forme grave du nourrisson est récessive autosomique.

Le seul traitement consiste en l'exclusion du galactose de l'alimentation.

* L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE *

A été décrite par CHAMBERS et PRATT en 1956. Le déficit enzymatique a été identifié par HERS en 1961. Il porte sur la 1-phospho-fructaldolase hépatique; ce déficit empêche la conversion du fructose-1-phosphate en deux trioses (glycéraldéhyde-dihydroxyacétone-phosphate). L'hypothèse d'une modification qualitative de l'enzyme n'est pas exclue (SCHAPIRA et DREYFUS).

La forme grave du nourrisson comporte essentiellement une cirrhose hépatique, une tubulopathie, un retard de croissance et des accidents hypoglycémiques. Les troubles digestifs sont précoces (vomissements surtout) et déclenchés par l'ingestion de fructose. Les accès hypoglycémiques post-prandiaux sont intenses chez le nourrisson, plus marqués après l'ingestion de fructose que de saccharose.

Le diagnostic biologique repose sur :

- la découverte d'une fructosurie (fructosurie post-prandiale, parfois minime, et décelable uniquement par chromatographie);
- la mise en évidence d'un syndrome tubulaire (hyperaminoacidurie presque constante, protéinurie modérée souvent retrouvée);
- l'épreuve de charge en fructose qui entraîne une hypoglycémie brutale, une hyperfructosémie, une fructosurie transitoire et, parfois, une hyperaminoacidurie. (L'abaissement du phosphore inorganique

prouve l'activité de la fructokinase). L'explication la plus probable de l'hypoglycosémie est une inhibition de la glycogénolyse par le fructose 1-phosphate accumulé. Il inhiberait de façon compétitive l'activité enzymatique de la phosphorylase (J.L. NIVELON, M. MATHIEU et coll.).

- L'étude enzymologique d'une biopsie hépatique (déficit en 1 phospho-fructaldolase).

Le pronostic dépend de l'intensité des symptômes, de la précocité du diagnostic.

La maladie, non traitée, évolue vers la cirrhose hépatique. La mort peut survenir au cours d'un accident hypoglycémique sévère. Il n'y a pas d'arriération mentale (P. ROYER et coll.). L'intelligence est conservée malgré la survenue fréquente de ces accidents hypoglycémiques.

Il s'agit d'une maladie enzymatique grave accessible à un traitement diététique (suppression totale du fructose de l'alimentation).

La fréquence de la maladie n'est pas encore précisée; elle serait supérieure ou égale à celle de la galactosémie (P. ROYER, H. LESTRADET et coll.).

La transmission est récessive autosomique.

On ne peut compter sur la fructosurie pour le dépistage, étant donné ses caractères particuliers (non constante, post-prandiale, minime, décelable par chromatographie).

* ANOMALIES GENETIQUES DES DISACCHARIDASES *

1°/ L'intolérance héréditaire au saccharose et à l'isomaltose : décrite par WEIJERS et coll. en 1960.

Les disaccharides sont les suivants : saccharose, maltose, isomaltose. Les enzymes correspondant à l'hydrolyse de ces disaccharides ont été nommées : maltase, isomaltase, saccharase. En réalité, ces enzymopathies génétiques sont plus complexes dans leur physiopathologie. Depuis SEMENZA et coll. on isole par l'inactivation à la chaleur et la chromatographie 5 maltases numérotées de 1 à 5, dont l'action globale est

nécessaire à la digestion totale du saccharose, du maltose et de l'isomaltose.

	Maltase %	Saccharase %	Isomaltase %
Maltases 1 + 2	15	0	traces
Maltase 3 (saccharase 1)	5	10	--
Maltase 4 (" 2)	80	90	--
Maltase 5 (isomaltase)		--	100

Cliniquement, la maladie débute à l'introduction des disaccharides (voir page 52).

La manifestation principale est une diarrhée précoce déclenchée par l'introduction du lait artificiel sucré (autres que le lactose) dans l'alimentation, lors du sevrage chez le nourrisson nourri au sein. Il s'agit d'une diarrhée acide pâteuse, ou mousseuse, sans signes infectieux, résistante aux antibiotiques. La stagnation pondérale s'installe rapidement. La croissance staturale s'arrête ou est très ralentie.

— Le syndrome biologique comprend :

. une méliturie inconstante que la chromatographie seule peut mettre en évidence, avec une glycémie relativement basse, 0,60 g/litre.

. L'étude biologique des selles montre : un abaissement du pH, une augmentation des acides organiques, la présence de saccharose (dosage par chromatographie sur couche mince après hydrolyse acide ou enzymatique).

. L'épreuve de charge en saccharose fait le diagnostic :

Apparition :

a) d'une saccharosurie (1 à 2 g/litre);

b) d'une élévation très modérée de la glycémie qui reste
< 20 mg, la courbe est aplatie;

- c) dans les selles, présence de saccharose non hydrolysé, le pH s'abaisse, l'acide lactique augmente. Par contre l'épreuve de charge en monosaccharides (glucose - fructose) entraîne une réponse glycémique.

. L'étude enzymatique de la muqueuse intestinale normale.

L'évolution est dominée par la chronicité des troubles digestifs et leur retentissement staturo-pondéral. La suppression du saccharose de l'alimentation entraîne l'arrêt immédiat des troubles digestifs, une amélioration de l'état général, une reprise rapide de la croissance. La réintroduction provoque en quelques heures la réapparition de la diarrhée, une amélioration progressive se produirait vers trois ou quatre ans.

Le traitement de l'intolérance héréditaire au saccharose est l'exclusion de ce sucre de l'alimentation, médicaments, etc ... compensée par une ration riche en fructose et glucose.

Affection se transmettant en récessivité autosomique.

2°/ L'intolérance héréditaire au lactose : premier cas décrit par DURAND, en 1958.

Il s'agit d'un déficit en lactase 1 ou lactase principale responsable de l'hydrolyse intestinale du lactose. Ce déficit est responsable d'une diarrhée précoce, provoquée par l'alimentation lactée.

La diarrhée (selles nombreuses liquides et acides) s'accompagne de vomissements; elle entraîne une hypotrophie importante, le retentissement hépatique et rénal (hyperamino-acidurie, albuminurie) est grave.

— Le diagnostic biologique repose sur :

. la lactosurie presque constante (son absence ne justifie pas la distinction ancienne en deux maladies différentes : diarrhées chroniques avec fermentation sans lactosurie, diarrhées avec lactosurie (J. REY et J. FREZAL);

. l'étude biologique des selles, comparable à celle de l'intolérance au saccharose; on retrouve du lactose non hydrolysé;

- . l'épreuve de charge en lactose : la glycémie ne s'élève pas, apparition d'une lactosurie et modifications biologiques secondaires des selles dans les heures qui suivent;
- . l'étude enzymatique de la muqueuse intestinale par biopsie.

Le pronostic de la maladie est sévère; la mort survient parfois dans les premières semaines ou les premiers mois de la vie. La suppression du lait dans l'alimentation doit être précoce pour éviter l'apparition de complications nutritionnelles ou rénales. La transmission se fait de façon récessive autosomique.

* LES GLYCOGENOSES *

Les premières descriptions ont été faites par PARNAS et WAGNER en 1921.

En 1954, CORI propose une classification. On désigne sous le nom de glycogénose les affections dans lesquelles le glycogène d'une partie ou de la totalité des tissus de l'organisme est anormal quantitativement ou qualitativement (BADOUAL J. et LESTRADET H.) . On réserve le nom de glyco-génose à une surcharge primitive liée à un déficit enzymatique d'origine génétique.

1°/ Les glycogénoses "hépatomégaliqes" par perturbation d'une étape de la glycogénolyse phosphorolytique.

a) L'absence de glucose 6-phosphatase (maladie de Von GIERKE, glycogénose hépatc-rénale de type 1. Le désordre fondamental de ce type de glycogénose est l'absence de libération du glucose à partir de la cellule hépatique. Il s'en suit une grande hypoglycémie chronique avec hypercorticisme secondaire réactionnel. Le début des troubles peut se situer dès la période néo-natale. La maladie se révèle habituellement dans les mois qui suivent la naissance; exception faite de cas rapidement mortels, elle est compatible avec une survie de plusieurs années.

Le tableau clinique le plus évocateur comporte : une hépatomé-galie ferme et lisse très importante, un retard statural, des malaises

hypoglycémiques loin des repas ou à l'effort, des signes d'hypercorticisme. Il existe également des signes hémorragiques non constants, le développement psycho-moteur est soit normal, soit retardé.

— Le syndrome biologique comprend :

- . une hypoglycémie ($<$ à 0,40 g/litre), une acidose métabolique avec cétose modérée (accumulation des acides pyruviques et lactiques), une hyperlipémie, une hyperuricémie (avec parfois accès de goutte).

- . les épreuves dynamiques :

- = l'épreuve au glucagon est négative (élévation très modeste de la glycémie avec augmentation de la lactacidémie);

- = le test à l'adrénaline est négatif;

- = l'épreuve de SCHWARTZ (injection I.V. rapide de galactose) : la glucosémie reste basse, hyperlactacidémie, état d'acidose, hyperpnée;

- = le diagnostic de certitude repose sur la biopsie hépatique qui montre une surcharge en glycogène des cellules hépatiques;

- = la glucose-6 phosphatase peut être mesurée dans les cellules intestinales prélevées par biopsie à la sonde (permettrait le dépistage des hétérozygotes).

L'évolution de la glycogénose de type I est grave. La transmission serait récessive autosomique.

b) L'absence d'amylo-1-6 glucosidase (maladie de FORBES, limite dextrinose, glycogénose type II). Il s'agit d'une glycogénose hépato-musculaire par absence d'enzyme débranchante responsable de l'accumulation d'un glycogène anormal à branches nombreuses et courtes, ce qui lui donne un aspect de dextrine limite. L'enzyme est absente dans le foie, le muscle, les érythrocytes, les leucocytes. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie hépatique et musculaire.

c) Les glycogénoses avec déficit variable et inconstant en phosphorylase hépatique :

- . Maladie de HERS ou glycogénose de type VI associant une hépatomégalie et de rares épisodes d'hypoglycémie et de cétose.

La phosphorylase hépatique et leucocytaire serait diminuée ou dans les limites de la normale. La transmission, non établie formellement, serait dominante à pénétrance variable, peut-être liée au sexe. Evolution bénigne.

- . Glycogénose de type VII mais avec une surcharge glyco-génique musculaire associée.

- . Glycogénose de type VIII (proposée par HUG et coll., à propos d'un cas associant surcharge glyco-génique hépatique et encéphalopathie progressive). Le trouble consisterait en un défaut d'activation de la phosphorylase hépatique corrigé in vivo par le glucagon (??). Ceci n'est qu'une hypothèse.

- . Glycogénose de type IX (proposée par HUG et coll.). Les auteurs suggèrent l'hypothèse d'un défaut d'activation de la phosphorylase hépatique corrigé seulement in vitro (??).

2°/ Les glycogénoses musculaires par perturbation de la phosphorylase musculaire.

- . Maladie de Mac ARDLE, glycogénose de type V : par absence de phosphorylase musculaire. Transmission récessive autosomique.

- . Il existe des formes apparentées ayant les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques, mais sans anomalie de la phosphorylase musculaire.

3°/ Les glycogénoses par absence d'α-1-4 glucosidase (maltase acide) type II.

- . Absence de maltase acide lysosomique dans la plupart des organes, y compris les leucocytes. Glycogénose généralisée à prédominance cardiaque ou neuromusculaire.

- a) Glycogénose cardiaque ou maladie de POMPE. La forme typique du nourrisson est dominée par les signes cardiaques : cardiomégalie, macroglossie, et retard mental pouvant orienter vers une hypothyroïdie. L'évolution est rapidement mortelle en décaillance cardiaque.

b) Glycogénose neuro-musculaire.

4°/ Les formes rares de glycogénose :

a) Amylopectinose ou maladie d'ANDERSEN. Type IV.

Il y aurait une diminution de l'enzyme branchante dans le foie (amylo 1-4-1-6-transglucosidase). L'évolution se ferait vers une cirrhose rapidement mortelle.

b) Les glycogénoses sans déficit enzymatique reconnu.

J. GABILAN, dans son étude génétique des glycogénoses, fait remarquer la possibilité de plusieurs déficits enzymatiques chez le même malade; plusieurs types différents de glycogénoses peuvent être retrouvés dans la même fratrie.

Pronostic des glycogénoses : gravité des formes II et IV, possibilité d'une survie prolongée dans les formes I, III, V, VI, et même de croissance normale avec procréation (M. DEROT. Sem. Hôp. Paris, avril 64).

La fréquence des glycogénoses en Suède a été évaluée à 1/246.000 naissances. On pense que la fréquence n'est pas supérieure à 1/10.000, avec 25 % de type I, 20 % de type II, 25 % de type III; le reste serait composé uniquement de type VI.

Le dépistage de ces affections paraît difficile, le diagnostic biologique positif étant fondé actuellement sur l'examen de biopsie, ou sur des épreuves dynamiques de charge.

* ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR DEFICIT HEREDITAIRE DES ERYTHROCYTES EN ENZYMES GLYCOLYTIQUES *

Ces maladies peuvent se présenter sous la forme d'un ictère néonatal, ou d'une crise de déglobulisation aiguë déclenchée par des substances hémolytiques (analgésiques - sulfamides - sulfones - antimalariques - antibactériens et d'autres encore).

La survie normale de l'hématie pendant 120 jours est assurée par deux mécanismes :

- 1) la dégradation du glucose,
- 2) la réduction de l'hémoglobine.

Dans le shunt des pentoses-phosphates, le glucose 6 phosphate est transformé en 6 phosphogluconolactone grâce à une enzyme, la Glucose 6 phosphate déshydrogénase (G₆ PD), (réaction aérobie irréversible). Son coenzyme, le TPN, est réduit en TPNH qui est utilisé pour la réduction du glutathion oxydé en glutathion réduit par la glutathion-réductase.

Le glutathion réduit peut fournir des groupements sulfhydryles à la place de ceux de l'hémoglobine, les hématies sont protégées vis-à-vis de certains oxydants.

La réduction de l'hémoglobine intervient comme système protecteur du globule rouge. L'oxydation de l'hémoglobine aboutit à la méthémoglobine qui, accumulée, précipite sous forme de corps de HEINZ. Les hématies ne peuvent plus servir à transporter l'O₂ (A. BARJE et A. DAUSSET. Gazette Médicale, Mai 68).

A l'état normal, l'oxyhémoglobine peut se transformer en peroxyde d'hémoglobine qui redonne de l'oxyhémoglobine sous l'influence d'une glutathion-peroxydase qui a besoin de glutathion réduit comme donneur d'hydrogène.

(a) Le déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase.

Maladie très répandue, elle atteint environ cent millions d'individus. D'abord décrite en Amérique chez les Noirs, on l'a découverte ensuite en Europe, Afrique et Asie.

- L'âge de survenue est variable, le défaut en G₆ PD peut être responsable d'ictère néo-natal.

- Le déficit enzymatique peut être de deux ordres :

1/- Déficit partiel dans la race noire n'entraînant aucun trouble chronique mais sensibilisant ces individus à la prise de médicaments.

L'activité enzymatique est réduite chez le sujet masculin (7 à 15 % de la normale). Le déficit est érythrocytaire, plaquettaire.

L'enzyme a les mêmes caractéristiques physico-chimiques que l'enzyme des sujets normaux. Cependant l'étude de la mobilité électrophorétique en gel d'amidon montre un déficit de type A rapide alors que l'isoenzyme B lent est normal.

2/- Déficit profond des sujets de race blanche. L'activité enzymatique est réduite à 3 ou 5 % de la normale.

Le déficit porte sur les réticulocytes, les leucocytes, les plaquettes, les cellules de la peau et du foie, la salive. Une hémolyse chronique peut exister avec, parfois, des crises hémolytiques mortelles.

— Le diagnostic de l'enzymopénie :

1) Formation de corps de HEINZ en présence de phénylhydrazine dans 40 % des hématies (avec cinq ou plus corps de HEINZ). Test peu spécifique.

2) Etude de la stabilité du glutathion par incubation des hématies avec du glucose en présence de phénylhydrazine.

Le taux de GSH est très inférieur à celui du sujet normal (74 mg/100 ml) :

10 mg $\pm$ 5 . Test d'exécution délicate.

3) Tests de réduction des colorants après génération de TPNH.

Tests très utilisés, donnant de bons résultats.

4) Le test de réduction de la méthéoglobine (le taux de méthéoglobine résiduelle est très élevé chez le malade : 70 %).

5) Dosage direct de l'activité de la G₆ PD par spectrophotométrie en présence de substrat et du coenzyme TPN.

6) Le test de fluorescence du TPNH formé dans une mixture contenant du substrat et de la saponine en milieu tamponné, après excitation en lumière ultra-violette.

Ce dernier test serait le meilleur moyen de dépistage.

Transmission héréditaire récessive liée au sexe.

(b) Déficit leucocytaire et plaquettaire en glutathion-réductase.

Découvert en 1961 par CARSON.

Anémie, leucopénie, thrombopénie et troubles neurologiques sont décrits. Transmission dominante autosomique.

(c) Déficit en glutathion réduit.

Premier cas décrit en 1961 par OURT et coll., par défaut de fixation du glycocolle sur un dipeptide (acide glutamique et cystéine). Transmission récessive autosomique.

Il existe d'autres anémies hémolytiques par enzymopénie de la glycolyse anaérobie (B. LABRUNE. Vie Médicale, Nov. 66).

- La plus fréquente est le déficit en pyruvate kinase,
- déficit en triose-phosphate-isomérase,
- déficit en 2-3 diphosphoglycéromutase.

.....

C - LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

=====

La maladie de HURLER a été observée par BERKHAN en 1907, par HUNTER en 1917, mais c'est G. HURLER qui fait la description précise de la maladie.

En 1952, BRANTE découvre une surcharge mucopolysaccharidique des tissus des sujets atteints. DORFMAN et LORINCZ mettent en évidence, en 1957, l'élimination anormale de mucopolysaccharides acides dans les urines (M.P.S.).

Les M.P.S. acides sont de divers types selon la nature de l'ose et des dérivés d'oses (osamines, acides uroniques, etc ...) qui forment la séquence fondamentale du polymère, et selon la présence ou non de radicaux sulfuriques. Les M.P.S. acides sont présents dans le T.C. normal, mais leur localisation prédominante varie selon le type de la maladie. La concentration normale des M.P.S. acides dans les urines ne doit pas dépasser 10 mg °/° chez l'enfant et 5 mg °/° chez l'adulte (Presse Méd. 74, n° 55, Déc. 66). L'élimination porte essentiellement sur les chondroitines-sulfates A et C.

P. MAROTEAUX et M. LAMY et coll. ont présenté une classification provisoire des Mucopolysaccharidoses.

(a) La maladie de HURLER et les syndromes apparentés.

La maladie de HURLER (M.P.S. : C.S.B. - H.S.), se révèle vers l'âge de deux à trois ans, réalise progressivement une dysmorphie caractéristique donnant un aspect de gargouille au malade. La tête est volumineuse (scaphocéphale), le nez est ensellé, les lèvres épaisses, les cheveux hirsutes. Le tronc est court; il existe une cyphose lombaire.

Les principales manifestations comportent :
un retard statural, une atteinte psychomotrice, des opacités cornéennes, une surdité, des signes hématologiques. On note encore des raideurs articulaires, des dystrophies osseuses (parfois aplasie de D₁₂ - L₁ - L₂), une hépatosplénomégalie, des hernies fréquentes.

Au fond d'oeil, on signale : des opacités cornéennes, une mégalo-cornée, une atrophie optique ensuite.

— Quatre anomalies hématologiques sont observées :

. Granulations d'ALDER rares de la lignée granulocytaire (grains azurophiles colorés en violet par le May-Grumwald-Giemsa).

. La cellule de GASSER serait fréquemment observée, mais difficile à mettre en évidence (lymphocyte à cytoplasme rempli de vacuoles centrées par un point sombre).

. La cellule de BUHOT dans la moëlle : cellule plasmocytaire

avec vacuole cytoplasmique centrée par un bâtonnet.

. Les cellules réticulo-histiocytaires de GASSER contenant des amas basophiles.

L'évolution de la maladie se fait vers la régression psychique, la mort survient en règle avant la puberté dans un stade de déchéance psychique et physique, parfois en insuffisance cardiaque.

— Il existe deux variétés génétiques de la maladie :

1) La forme décrite ci-dessus à transmission récessive autosomique.

2) La forme de HUNTER liée au sexe (1/3 des cas). Il n'y a pas d'opacités cornéennes décelables, les déformations osseuses et la détérioration mentale sont moins sévères. La surdité et l'atteinte cardiaque seraient plus fréquentes. L'évolution est plus lente.

Dans ces deux variétés, on observe une surcharge et une élimination urinaire de C.S.B. et d'H.S. en proportions variables. L'excrétion d'H.S. serait plus importante dans la forme de HUNTER. Dans la maladie de HURLER, l'excrétion atteint 40 à 60 mg/litre (dont 65 à 85 % de C.S.B.).

(b) Les techniques de séparation des M.P.S. acides ont permis de distinguer des syndromes proches de la maladie de HURLER à transmission récessive autosomique.

= 1/ L'oligophrénie polydystrophique ou maladie de MEYER et SANFILIPPO aussi grave que la maladie de HURLER.

L'élimination urinaire porte sur l'héparitino-sulfate (H.S.).

L'atteinte intellectuelle est considérable, l'hépatomégalie importante; la dysmorphie et les signes osseux sont au second plan. On retrouve les anomalies hématologiques de la forme décrite par HURLER.

= 2/ Le nanisme polydystrophique de P. MAROTEAUX et coll. décrit en 1963 : le psychisme est intact, il existe un nanisme, des signes osseux, des opacités cornéennes et des anomalies hématologiques.

L'élimination urinaire porte sur le chondroïtine-sulfate B (C.S.B.).

(c) Les formes "frustes" de la maladie étudiées par l'ophtalmologiste SCHEIE, avec :

soit élimination urinaire de C.S.B.

" " C.S.B. + H.S.

DYGGVE décrit une forme proche de la maladie de HURLER avec retard mental, déformations osseuses, et élimination urinaire d'un M.P.S. proche de l'acide hyaluronique.

(d) La maladie de MORQUIO, décrite par l'auteur en 1929.

La maladie est découverte vers dix-huit mois-deux ans, en raison du retard statural, des déformations thoraciques ou des troubles de la marche secondaires au genu valgum. Les signes osseux sont caractéristiques, on observe un arrêt total de la croissance vers dix ans. Le nanisme est sévère, entraîne des déformations responsables de troubles respiratoires ou de compression médullaire. Il existe des opacités cornéennes plus fines que dans le syndrome de HURLER. On note une hypoacousie. Le M.P.S., éliminé, est le kérato-sulfate.

(e) On note également une élimination urinaire accrue des M.P.S. dans le syndrome d'Ellis Van CREVELD (C.S.A., et C.S.C.) dans la dysplasie polyépiphysaire (C.S.A. et C.).

Dans l'arthro-onycho-dysplasie, élimination d'une substance proche de l'acide hyaluronique.

Les auteurs (P. MAROTEAUX et M. LAMY) citent des cas proches de la maladie de HURLER sans élimination excessive de M.P.S. acides dans les urines. BADOUAL pose le problème des surcharges lipidiques dans la maladie de HURLER et les syndromes voisins.

(WASHINGTON donne, en 1954, le nom de lipochondrodystrophie à la maladie de HURLER). Il existerait fréquemment une double thésaurismose (Van BOGAERT) ne frappant pas les mêmes cellules : mucopolysaccharidose et

lipidose (sphingomyéline ou ganglioside). Par ailleurs, il existe des associations connues entre syndrome de HURLER et leucodystrophie métachromatique (AUSTIN) et syndrome de HURLER avec maladie de TAY-SACHS).

— Détection des mucopolysaccharidoses :

- Sur les urines :

. le test au cetavlon. Les M.P.S. précipitent avec le cétyl pyridiniumchlorid à pH 6. Le degré d'opacité mesuré au photomètre indique la concentration en mg par litre. Le précipité, séparé par centrifugation, peut être utilisé pour l'identification précise des M.P.S.

. le test au bleu alcian (CARSON et NEILL en 1962) que l'on peut réaliser sur un échantillon d'urines déposé sur un papier filtre.

. DANES et BEARN (1965 et 1966) découvrent la présence de granulations métachromatiques mises en évidence par le bleu de toluidine sur des cultures de fibroblastes. (Ce test permettrait, d'après le pourcentage de ces granulations, de déceler les hétérozygotes. Un pourcentage élevé serait le témoin de la maladie). Ces granulations sont également décelables dans le cytoplasme des lymphocytes circulants (P.G. PROCOPIS, B. TURNER et coll.).

Les résultats d'une expérience sur 580 retardés mentaux, par ces auteurs, ont permis de sélectionner les tests : le test au bleu alcian est supérieur au test au cetavlon qui donnent de nombreuses réactions faussement positives et des réactions faussement négatives. La recherche des granulations métachromatiques des lymphocytes circulants est un moyen de confirmation.

Les travaux récents de DANES et BEARN ont montré l'effet thérapeutique du Rétinol (vitamine A - Alcool) : augmentation de l'élimination urinaire des M.P.S., action sur la synthèse des M.P.S.; une administration prolongée de rétinol atténuerait la gravité de la maladie.

D - LES NEUROLIPIDOSES

=====

Les neurolipidoses sont des affections liées à l'accumulation intracellulaire d'un sphingolipide, dérivé de la céramide, laquelle résulte de la liaison d'un acide gras à longue chaîne avec une base hydroxy-aminée.

Ces maladies n'ont pas de symptomatologie précise. On doit les évoquer systématiquement devant l'association d'une détérioration neuropsychique, d'une encéphalopathie, des signes cliniques de surcharge viscérale (hépatosplénomégalie ...) surtout s'il existe des cas familiaux. Le bilan doit être orienté dans ce sens et comprendre fond d'oeil, radiographies du squelette, examen urinaire (cellules à inclusions lipidiques), étude des lipides sériques, recherche d'anomalies érythrocytaires ou leucocytaires et de cellules anormales dans la moëlle, biopsies hépatique et rectale.

* LES SPHINGOLIPIDOSES *

1/. Les glycosphingolipidoses

FREDRICKSON distingue :

a) Les gangliosidoses ou glucosylcéramidoses (idioties amaurotiques familiales).

- La maladie de TAY-SACHS ou idiotie amaurotique infantile : la plus fréquente, débutant entre six et douze mois.

Il s'agit d'une surcharge en GM_2 (céramide trihexaside) avec déficit en GM_1 (céramide tétrahexaside).

L'hypothèse du double déficit enzymatique (galactosyl-transférase-P.N acétyl galactosaminadase) de EEG-Olofsson n'est pas vérifiée. L'anomalie biologique la plus constante est un déficit en fructose 1-phosphate aldolase (témoin du trouble du métabolisme des sucres et non la cause même de la maladie).

Elle comporte :

- une adynamie progressive évoluant vers une quadriplégie avec convulsions fréquentes,
- une amaurose,
- une encéphalopathie. La mort survient entre le vingt-quatrième et le trentième mois,
- la tache rouge cerise au fond d'oeil est presque pathognomonique, avec atrophie optique, en fin d'évolution,
- 85 % des malades sont de race juive.

Dans la population juive : fréquence de l'hétérozygote : 3 %.
Dans les autres populations, la fréquence est estimée à 3 ‰.

La transmission est récessive autosomique.

L'activité de la fructose 1-phosphate aldolase ne peut être considérée comme un test de dépistage.

- Dans le cadre des idioties amaurotiques familiales, seule la forme infantile tardive de BIELCHOWSKY-JANSKY, débutant vers trois-quatre ans, paraît rentrer dans le cadre des neuropilipidoses.

- Gangliosidose à GM₁ (céramide-tétrahexoside) ou lipidose neuro-viscérale de LANDING, par déficit encore hypothétique en céramide-N-tétra-hexoside-galactosidase. L'atteinte viscérale constante, des signes osseux proches de ceux des mucopolysaccharidoses, la présence en quantité assez importante d'hexosamine non lipidique, rapproche cette forme de la maladie de HURLER.

- Gangliosidose à GM₂ (céramide-monosialllyl-lactose).

Aucun traitement de ces maladies n'est proposé.

b) La maladie de FABRY ou céramide trihexosidose ou digalactosyl lipidose : maladie associant lésions cutanées et troubles rénaux.

L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale.

Le déficit enzymatique probable, non démontré, porterait sur la céramide trihexoside galactosidase.

Transmission récessive liée au sexe.

c) La cérébrosulfatidose (galactosyl-céramidose de SVENNER-HOLM). Leucodystrophie métachromatique.

La forme de l'enfant ou maladie de SHOLZ et GREENFIELD est due à un déficit en Aryl-sulfatase A, responsable de l'hydrolyse des sulfatides. La maladie apparaît entre dix-huit et vingt-quatre mois; elle associe paraplégie et régression mentale; elle évolue vers la mort avant cinq ans.

Le diagnostic repose sur la sulfatidurie (décelable par chromatographie), la découverte de granulations métachromatiques urinaires, le dosage de l'Aryl-sulfatase A urinaire et leucocytaire. La transmission est récessive autosomique. Il n'y a pas de traitement proposable actuellement.

d) La maladie de GAUCHER ou glucocérébrosidose par déficit en glucocérébrosidase. (Pas de méthode de dépistage connue de la forme infantile aiguë avec participation du S.N.C. et du S.R.E.).

2/. La maladie de NIEMANN PICK ou sphingomyelinose (par déficit en sphingomyelinase). Surcharge en sphingomyéline et cholestérol dans la forme aiguë infantile (S.N.C. - S.R.E.).

E - LES ICTERES METABOLIQUES CONSTITUTIONNELS

=====

Ils comprennent quatre syndromes caractéristiques :

la cholémie de GILBERT, la maladie de CRIGLER-NAJJAR qui est l'apanage du nourrisson, la maladie de DUBIN-JOHNSON et enfin la maladie de ROTOR.

Nous retenons la maladie de CRIGLER-NAJJAR parce qu'elle frappe le nourrisson.

Elle se manifeste par un ictère néo-natal non hémolytique (début d'apparition du troisième au septième jour ou dans les premières quarante-huit heures), accompagné de signes d'atteinte nucléaire graves responsables

soit d'une mort précoce, soit d'une encéphalopathie progressive. Le déficit enzymatique porte sur la glycuronyl-transférase responsable de la conjugaison de la bilirubine avec l'acide glycuronique. Il s'en suit une hyperbilirubinémie précoce intense (entre 150 et 400 mg/litre). Les troubles neurologiques s'installent rapidement.

La mise en évidence du déficit enzymatique peut se faire, bien que difficile, par ponction-biopsie et par l'étude des variations d'éliminations des glycuroconjugués après charge en hydrocortisone, tétrahydrocortisone, salicylate ou menthol, etc ...). Le test de charge en salicylate mettrait plus efficacement en évidence le déficit (thèse RUBIN, Lyon 1961).

Plus récemment (1966), l'étude de biopsie hépatique au microscope électronique a permis de penser que la maladie pouvait également être due à un blocage au niveau du pôle vasculaire de l'hépatocyte empêchant la pénétration de la bilirubine libre (M. KAPLAN et coll.). Le traitement de la maladie repose sur des exsanguino-transfusions répétées.

La transmission de la maladie serait récessive autosomique. La maladie de GILBERT ou cholémie familiale à transmission dominante pour certains, est considérée par d'autres comme l'expression hétérozygotique de la maladie de CRIGLER et NAJJAR. Cette conception uniciste n'est pas acceptée par tous.

F - ANOMALIES HEREDITAIRES DU METABOLISME DES STEROIDES

=====

Plusieurs déficits enzymatiques sur la voie métabolique conduisant à la synthèse du cortisol sont responsables d'anomalies groupées sous le nom d'hyperplasies surrénales congénitales (H.S.C.).

La conséquence de ce blocage enzymatique comporte :

- un défaut de synthèse du cortisol, une accumulation de produits intermédiaires en amont du blocage dont certains paraissent doués d'une activité métabolique propre, une hypersécrétion secondaire d'A.C.T.H. par déficit en cortisol (cet excès est responsable de l'hyperplasie cortico-surrénalienne). Dans certains déficits enzymatiques, les plus fréquents, il se produit une déviation métabolique vers les androgènes responsable de virilisation.

Il existe cinq types de déficits enzymatiques (E. HARTEMANN et J.B. COTTON). Nous éliminons le déficit en 18-aldolase qui n'entraîne pas d'hyperplasie surrénalienne proprement dite.

1°/ Les deux déficits les plus fréquents :

a) Déficit en 21-hydroxylase : syndrome de virilisation isolé (syndrome d'androgénie surrénogénital d'APERT) ou pseudo-hermaphrodisme féminin (sexe nucléaire positif) souvent associés à un syndrome de perte de sel (DEBRE-FIBIGER) qui peut se présenter comme une hypotrophie du nourrisson avec vomissements répétés, ou sous la forme de crises aiguës de déshydratation avec collapsus (le pronostic est dominé par le risque vital du syndrome de DEBRE-FIBIGER dont le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une fuite sodique, d'une hyponatrémie avec hyperkaliémie).

Le signe biologique fondamental est l'élévation du Pregnanetriol urinaire (> 3 mg/24 heures, parfois 30 mg/24 heures). Les tests dynamiques confirment le diagnostic. (Test de freinage à la dexaméthasone - Epreuve à la métopyrone).

b) Le déficit en 11-hydroxylase : syndrome de virilisation avec, habituellement H.T.A., exceptionnellement perte de sel.

Augmentation des 17 CF, et augmentation massive des 17 OHCS.

2°/ Les autres déficits :

a) En 3 β ol-déshydrogénase : syndrome massif de perte de sel.

Hypoandrogénisation. Augmentation des 17 C.S. Effondrement des 17 OH.C.S.

b) En Desmolase : diminution de l'élimination urinaire de tous les corticoïdes urinaires.

3°/ Il existe un syndrome exceptionnel, mais bien individualisé :

C'est l'hyperplasie féminisante congénitale (hyperplasie lipoïde, syndrome de PRADER-GURTNER). Le syndrome de perte de sel conditionne le pronostic vital.

La transmission serait récessive autosomique. Il est difficile d'inclure ces maladies dans un dépistage; il faut savoir qu'un nourrisson en état de spoliation hydrosaline grave, est une urgence pédiatrique qui ne souffre pas d'erreur de diagnostic et nécessite un traitement immédiat. Ce diagnostic peut être orienté par l'existence dans la fratrie d'exitus précoces au cours de syndromes digestifs (E. HARTEMANN, J.B. COTTON).

G - ANOMALIE DU METABOLISME DES PURINES

=====

Hyperuricémie avec encéphalopathie : c'est une maladie héréditaire comportant une choréo-athétose, une contracture, un retard mental avec automutilation des lèvres et des doigts. Elle est associée à une production excessive de purines. SEEGMILLER et ses coll. ont montré qu'il existait, dans la maladie, un défaut d'activité de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (P.R. TASE). Cette enzyme joue un rôle important dans la réutilisation de la xanthine et de la guanine; son maximum d'activité a été retrouvé au niveau des noyaux gris centraux chez le sujet normal; chez le malade, l'activité enzymatique est nulle. (Par contre, l'activité de l'adénine phosphoribosyl-transférase est plus importante que normalement). Le taux d'acide urique est normal dans le liquide céphalo-

rachidien, des cristaux d'urates intra-cérébraux ont été rarement signalés (Thèse MICHEL - Lyon 1966) . L'allopurinol abaisse effectivement le taux de l'uricémie. Il n'est absolument pas prouvé qu'il puisse avoir une action quelconque sur l'apparition et l'évolution de la maladie. La maladie est certainement d'origine génétique. Le locus muté est situé sur le chromosome X (Hérédité gonosomique liée à l'X).

H - ANOMALIE HEREDITAIRE DU METABOLISME DES METAUX

=====

La maladie de WILSON ou dégénérescence hépato-lenticulaire décrite par l'auteur en 1912. Il s'agit d'un trouble du métabolisme du cuivre, d'une maladie rare réalisant une véritable thésaurismose cuprique.

Un déficit en céruloplasmine serait à l'origine de la maladie.

Plusieurs théories s'affrontent pour expliquer la lésion biochimique primitive :

1°/ La théorie d'UZMAN : une mutation entraînerait la synthèse d'une protéine anormale ayant une affinité particulière pour le cuivre, dans le tissu hépatique.

2°/ La mutation serait responsable d'un défaut de synthèse en céruloplasmine (travaux de SCHEINBERG).

Plus récemment, d'autres travaux permettent de nouvelles hypothèses.

3°/ L'ion métallique cuivre bloquerait les groupements S.H. de systèmes enzymatiques importants (WAISHE).

4°/ En 1962, RICHTERICH confirme l'hétérogénéité de la céruloplasmine par électrophorèse. Un déficit enzymatique empêcherait la conversion de la fraction C-D en C-C.

5°/ Cependant STERNLIEB et coll., après l'étude de l'incorporation du cuivre radio-actif, pense que le trouble princeps de la maladie serait une anomalie d'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine synthétisée par les microsomes hépatiques.

La maladie de WILSON est responsable de manifestations hépatiques, lenticulaires, pigmentaires, rénales. (Latence absolue de la maladie jusqu'à six ou sept ans).

(a) Schématiquement, deux stades sont décrits (O. FOVET-POINGT).

- dans l'enfance : stade préneurologique

où les signes hépatiques dominant; parfois associés à des signes osseux, hématologiques et à l'anneau cornéen de KAYSER-FLEISCHER.

Evolution cirrhogène chez le petit enfant.

- chez l'adulte jeune : un stade neurologique

avec prédominance des signes psychiques et parfois pigmentation cutanée, pseudo-cataracte, et diabète.

(b) Les anomalies du métabolisme du cuivre :

- surcharge tissulaire (foie et cerveau surtout)

- abaissement du cuivre plasmatique total

- hypercuprurie avec augmentation de l'absorption intestinale du cuivre

- abaissement du taux d'incorporation hépatique du cuivre radio-actif.

- La carence en céruloplasmine est le **stigmate** essentiel de la maladie; anomalie spécifique constante observée au tout début de la maladie. Un taux inférieur à 15 mg/100 ml est noté chez un individu homozygote à un stade asymptomatique.

Un moyen de détection du stade infra-clinique est possible; il nécessite une faible quantité de sang (méthode colorimétrique à la paraphénylènediamine).

Fréquence de l'hétérozygote : $1/500$.

Fréquence de la maladie : $1/10^6$.

Il s'agit d'une maladie récessive autosomique.

La thérapeutique repose sur la restriction de l'apport de cuivre par l'alimentation et la mobilisation du cuivre tissulaire par la pénicillamine. (L'amélioration porterait uniquement sur les signes neurologiques).

Mucoviscidose

Ce terme s'est substitué à l'ancienne dénomination de fibrose kystique du pancréas. La maladie est liée essentiellement à la sécrétion d'un mucus anormal, et à l'existence de mucoprotéines anormales. LOWE et coll. ont isolé une glycoprotéine ayant des propriétés antigéniques propres, dans les selles, le cytoplasme des cellules de la muqueuse colique, rectale et bronchique des malades.

La mucoviscidose débute habituellement vers trois ou quatre mois; son expression clinique dans les formes typiques associe : des signes pulmonaires, digestifs et nutritionnels. L'iléus méconial représente la manifestation clinique la plus précoce et pose le problème d'une occlusion néonatale. Le pronostic de la maladie non traitée est sombre, l'évolution est dominée par les signes pulmonaires, la mort survenant par asphyxie (la moitié des sujets n'atteignent pas dix ans, 80 % meurent avant vingt ans). La thérapeutique qui s'adresse essentiellement aux manifestations pulmonaires a amélioré le pronostic et les perspectives d'avenir de la maladie.

Le test à la sueur, qui est la meilleure base biologique du diagnostic chez l'enfant, est en défaut au cours des deux ou trois premiers mois de la vie. Récemment, B.A. SAGGERS et coll. proposent une méthode de détection précoce des homozygotes : à partir de la salive parotidienne par une électrode de verre spéciale placée à l'orifice du canal de Stenon; cette électrode apprécierait la concentration électrolytique en sodium de la salive (Arch. Dis. Childh., 1967, 42, 187).

- Fréquence de l'hétérozygote dans la race blanche : 5 %
- Fréquence de la maladie : $18/10.000$ (ANDERSEN 1946)

 $1/10.000$ (SELANDER en 1962)
- Transmission récessive autosomique *** : $3/10.000$ (BERNHEIM 1961).

III - L'EXPERIENCE LYONNAISE ET LES CRITERES D'UN PROGRAMME DE DEPISTAGE

=====

A - L'EXPERIENCE LYONNAISE

=====

Le dépistage de la phénylcétonurie par le test de GUTHRIE a commencé dans le Rhône le 1er Juillet 1966 et en Savoie le 1er Janvier 1967. L'expérience porte maintenant sur 12.000 cas. Ce dépistage de la phénylcétonurie est pratiqué à Lyon au Laboratoire de l'Hôpital d'Enfants Debrousse, en collaboration avec les services de pédiatrie de l'hôpital d'enfants Debrousse, le service de génétique de l'Hôtel-Dieu, les services de maternité des Hôpitaux, certaines cliniques d'accouchement, et le laboratoire de recherche B.D. Mérieux.

Sur le total des nouveau-nés testés avant leur sortie de la maternité, un peu plus de 2 % présentèrent un test de GUTHRIE douteux, c'est-à-dire correspondant à un taux de phénylalanine compris entre 4 et 6 mg/100 ml de sang.

Des contrôles de confirmation furent effectués d'une part par la méthode fluorométrique de CAMAN et ROBINS et, d'autre part, par un second test bactériologique de GUTHRIE. Les résultats furent alors toujours absolument normaux. Il ne fut donc pas possible de savoir s'il s'agissait de réactions faussement positives comme celles signalées dans la littérature ou s'il s'agissait d'immaturité enzymatique transitoire.

Le premier test positif appréciable au taux de 20 mg % fut trouvé en Décembre 1966, soit environ après deux mille examens. Les

explorations biologiques confirmèrent l'existence de la tare enzymatique. C'était le premier cas français de phénylcétonurie dépisté à la naissance par le test de GUTHRIE et immédiatement traité.

OBSERVATION N° 1

L'enfant, Carmela IAM... est née le 16 décembre 1966 dans le service du Dr ROCHET (Hôtel-Dieu). La grossesse et l'accouchement furent normaux. Il s'agit du deuxième enfant d'une fratrie dont l'aîné, âgé de 15 mois, est en bonne santé. Les parents sont Italiens et ne sont pas consanguins (Italie du sud). Le poids de naissance était de 2.940 grammes à terme. Le premier test de GUTHRIE a été pratiqué systématiquement au cinquième jour après la naissance (21 décembre 1966). Il fut trouvé douteux. Au moment de la réponse, l'enfant avait déjà été confié à sa famille et il a fallu un certain temps pour la retrouver car, entre temps, les parents avaient déménagé. Ces circonstances expliquent que le second test de GUTHRIE, pratiqué à titre de contrôle, n'ait pu être fait que le 2 février 1967. Cette fois, il est nettement positif et l'enfant est hospitalisée à la Clinique Médicale Infantile A (Professeur JEUNE), Hôpital Debrousse. A l'entrée, ce nourrisson est âgé de 7 semaines, il mesure 53 centimètres, pèse 3.900 grammes; le périmètre crânien est à 36 centimètres. Il s'agit d'un enfant brun, aux yeux bleus, dont l'examen clinique est entièrement normal. Autant que l'on puisse en juger à cet âge, le niveau psycho-moteur paraît normal et le tracé électro-encéphalographique ne met pas en évidence d'anomalie. Seules, les données biologiques permettent le diagnostic de ce qu'il est classique d'appeler "phénylcétonurie".

En effet, le dosage de la phénylalanine montre des taux de 30 milligrammes % le 2 février 1967 et de 32 milligrammes % le 9 février 1967 et pourtant, aux mêmes dates, le phénistix et la réaction au chlorure ferrique demeurent négatifs. Le phénistix ne s'est positivé que les 13 et 14 février, soit pratiquement à la fin du deuxième mois.

Dans le sang, la chromatographie des acides aminés, effectuée le 10 février, montre un taux de phénylalanine de 29 milligrammes % et un taux de tyrosine de 0,36 mg %.

La chromatographie des acides aminés urinaires fait apparaître une quantité anormale de phénylalanine, les autres amino-acides étant normaux.

La chromatographie des acides phénoliques urinaires révèle une forte tache d'acide orthohydroxyphénylacétique et la présence d'acide parahydroxymandélique et d'acide parahydroxyphényllactique. Par contre, l'absence d'acide 5 hydroxyindolacétique est notée.

Le régime spécial (Lofenelac) est institué. Le taux de phénylalanine diminue rapidement (8,32 mg % le 18 février et 1,9 mg % le 20

février). Un peu de lait Nido demi-écrémé est alors introduit et, après tâtonnement, le taux de phénylalaninémie est stabilisé au taux de 7 milligrammes % avec le régime quotidien suivant :

- trois mesures et demi de lait Nido (une mesure : 82,5 mg de phénylalanine);

- douze mesures de Lofenelac (une mesure : 7,5 mg de phénylalanine),

soit un apport total de 378,75 mg de phénylalanine par jour.

A 5 mois $\frac{1}{2}$, le QD est chiffré autour de 95. Il existe à cet âge une insuffisance staturo-pondérale : Carmela IAM... mesure 59 cm (n : 63,2 $\pm$ 2,2) et pèse 5k,900 (n : 7.100 $\pm$ 0,70).

A 12 mois, le niveau psycho-moteur est évalué à 11-12 mois, le QD à 90-100.

- L'épreuve de charge, pratiquée le 9 mars 1968, paraît être celle que l'on observe dans l'hétérozygotisme. Au cours de cette épreuve, il n'est pas apparu d'acide phénylpyruvique dans les urines. Trois jours après cette épreuve, le taux de phénylalanine est à 2,4 mg/100 ml. L'interprétation de cette observation n'est pas encore définitivement établie.

- Actuellement, Carmela IAM..., après avoir été mise à un régime élargi puis libre, d'abord bien supporté (P.A. : 3 mg), est soumise à nouveau à un régime restrictif en phénylalanine devant l'ascension progressive de la phénylalanine sous régime libre.

- Agée de 2 ans 6 mois, elle mesure 70 cm, pèse 7k,200, son P.C. est à 42 cm.

Très récemment, un test positif (14 mg %) vient d'être trouvé chez un nouveau-né.

OBSERVATION N° 2

L'enfant, Pascal GUZ... est né le 27 Janvier 1968 dans le service du Pr NOTTER (Hôtel-Dieu). La grossesse fut normale. Accouchement par césarienne dix jours avant terme.

Il s'agit du deuxième enfant d'une fratrie dont l'aîné, âgé de cinq ans, est en bonne santé (niveau psycho-moteur normal). Les parents sont normaux non consanguins.

Le poids de naissance était de 3k,400. Ce nourrisson, sevré immédiatement à la naissance, a présenté un ictère immédiat très bref. Il est hospitalisé le 5 mars 1968 à la Clinique Médicale Infantile (Pr JEUNE) Hôpital Debrousse, alors qu'il est âgé de cinq semaines. A l'entrée dans le service il mesure 53 cm, pèse 4 kilogs, le périmètre crânien est à 36,5 cm. Il s'agit d'un enfant blond aux yeux bleus présentant une légère obliquité antimongoloïde des yeux.

Le taux de phénylalanine est élevé : 18 mg %, le phénistix est toujours négatif. Cependant, parallèlement, le taux de tyrosine est un peu élevé à 5,2 mg; on constate aussi une élévation discrète dans le sang de la leucine et de la proline (leucine 7,1 mg %, taux normal 1 à 2 mg %; Proline : 8,3 mg %, taux normal 1 à 3 mg %).

L'étude chromatographique des acides phénoliques n'a pas montré, comme chez le phénylcétonurique homozygote, d'acide ortho-hydroxy-phénylacétique en excès.

Un électroencéphalogramme, pratiqué le 30 Mars 1968, fut normal.

Chez ce nourrisson, en principe, un taux de tyrosine normal et même un peu élevé, éliminait une phénylcétonurie authentique.

Une épreuve de charge, pratiquée chez le père et le frère aîné, donnèrent des réponses normales. L'épreuve de charge réalisée chez la mère montra qu'il s'agissait d'une hétérozygote.

Dans ces conditions, il était normal de considérer ce nourrisson comme un hétérozygote, mais cependant le taux de phénylalanine était assez élevé :

18 mg/100 ml à l'entrée (5 mars)
14 mg/100 ml le 19 mars
21 mg/100 ml le 22 mars.

Alors que ce nourrisson allait être soumis à un régime restrictif, le 5 avril 1968, le taux s'abaisse à 6 mg, à 4,5 mg/100 ml le 12 avril.

Un test de charge pratiqué alors que la phénylalaninémie était à 5 mg montra qu'il s'agissait d'un hétérozygote.

Le niveau psycho-moteur apprécié le 3 avril fut sensiblement normal.

L'élévation de la tyrosine, de la leucine, de la proline ont été interprétés comme des anomalies dues à l'immaturité transitoire de certaines enzymes, chez un nouveau-né hétérozygote.

Actuellement (7 juin 1968), l'état clinique de ce nourrisson de six mois est satisfaisant. Il mesure 62 cm, pèse 5k,600, son périmètre crânien est 40,5 cm. Il est suivi par la Clinique Médicale Infantile (Pr JEUNE), Hôpital Debrousse, avec dosage hebdomadaire de sa phénylalaninémie (le 17 mai 1968 : P.A. 13,5 mg/100 ml).

B - LES CRITERES D'UN PROGRAMME DE DEPISTAGE

Les anomalies métaboliques responsables d'arriération mentale ou dominées par un pronostic vital grave ne peuvent pas être diagnostiquées précocement par le clinicien et leurs conséquences pathologiques ne devraient être évitées que par l'instauration, dans le délai le plus bref, d'un traitement spécifique.

Le problème consiste donc à découvrir et à mettre en oeuvre des techniques biologiques permettant de détecter précocement la tare enzymatique.

Seul le recours systématique à un ensemble de tests de Laboratoire éprouvés peut permettre de déceler une de ces affections chez un nouveau-né apparemment normal, c'est-à-dire chez lequel des lésions neurologiques irréversibles n'ont pas eu le temps de s'installer (J. COTTE, C. COLLOMBEL et coll. "Le dépistage des anomalies métaboliques entraînant une arriération mentale évitable").

Il est bien évident que l'idéal serait un programme de dépistage systématique généralisé et précoce de toutes les encéphalopathies métaboliques évitables du nouveau-né. Toutefois cela est impossible pour longtemps encore en raison de la diversité des affections en question et de la difficulté des techniques à mettre en oeuvre pour les déceler. L'effort technique et financier serait disproportionné par rapport au nombre de cas éventuellement dépistés. Si l'on veut tester tous les nouveau-nés, la logique commande de procéder progressivement et de s'attacher d'abord à dépister les maladies métaboliques les mieux connues, comme la phénylcétonurie, et les plus fréquentes.

Parmi le très grand nombre d'erreurs métaboliques décrites, il faut retenir, pour un programme de dépistage, les affections correspondant aux critères suivants :

(1) Gravité du pronostic vital ou intellectuel; fréquence relativement importante.

Les maladies métaboliques responsables d'arriération mentale doivent être les premières dépistées. Le pronostic péjoratif de certaines maladies entraînant des cirrhoses rapidement mortelles, ou une atteinte oculaire évoluant vers la cécité, associé à une fréquence relativement élevée, doivent progressivement poser le problème de leur incorporation dans un programme de dépistage. Ainsi la galactosémie, dont la fréquence est bientôt reconnue comme égale à celle de la phénylcétonurie, doit compter parmi les erreurs métaboliques dépistées à la naissance.

(2) Le diagnostic doit être établi pendant le séjour de l'enfant à la maternité au moyen de prélèvements simples qui ne peuvent compter actuellement que sur de minimes échantillons de sang, ou d'urines.

En ce qui concerne le sang, l'adoption de papier filtre a résolu de nombreux problèmes, le prélèvement est rapide; ce papier filtre peut être conservé jusqu'à quinze jours dans un endroit sec, sans précautions particulières, avant l'envoi au laboratoire central.

La collection des urines du nourrisson est facilitée par la mise en place de collecteurs constitués de sacs en matière plastique. Leur mise en place demande un certain entraînement. La collection des urines est un problème plus difficile que la collection d'échantillons de sang sur papier filtre.

(3) Facilité de détection, c'est-à-dire n'entraînant pas la mise en place d'un appareillage coûteux.

La méthode employée doit être suffisamment sensible et fidèle pour la détection de la maladie sur des prélèvements pratiqués entre le troisième et le huitième jours après la naissance.

L'exécution des tests ne doit pas être trop précoce pour permettre l'accumulation des métabolites jusqu'à un taux assez élevé pour être détectable. Par ailleurs, ces prélèvements doivent être faits avant la sortie de la maternité, car une fois dispersés dans la population, ces nouveau-nés sont difficiles à retrouver, les consultations de P.M.I. ne concernant pas la totalité des nourrissons.

Le prélèvement doit être facile et simple; le moyen de détection sûr, rapide et peu coûteux pour être étendu à la totalité des nouveau-nés. La technique doit être standardisée.

(4) Riposte thérapeutique efficace.

Le principe du traitement consiste essentiellement dans l'exclusion alimentaire de l'acide aminé ou du sucre en cause. Théoriquement, cette thérapeutique est séduisante, paraît facile.

En réalité, la mise en route d'un traitement diététique doit se faire en milieu spécialisé.

a/ En ce qui concerne la phénylcétonurie, ce traitement doit répondre à diverses exigences :

-1- Diminution de l'apport exogène en phénylalanine (protéines animales et végétales : lait ordinaire, viande, oeufs, poissons, fromages, etc ...). On utilise un lait de régime pauvre en phénylalanine (Lofenalac), les glucides, les lipides.

-2- Conserver un apport suffisant en phénylalanine pour assurer les besoins d'entretien et de croissance; au cours des premiers mois, 40 à 50 mg/kg/jour de 0 à 1 an, 30 à 25 mg de 1 an à 3 ans, avec réduction chez l'enfant plus âgé : 15 à 25 mg de 3 à 10 ans (DIXON). La conduite du traitement serait de ramener la phénylalaninémie à la normale en utilisant un lait de régime, puis de calculer la "marge disponible" pour introduire d'autres aliments protéiques.

Le taux de P.A. doit être maintenu chez le phénylcétonurique traité entre 2 à 6 mg/100 ml avant six mois et 2 à 4 mg/100 ml au-dessus de six mois (dosages deux fois par semaine au début, puis une fois par semaine).

-3- Assurer un régime hypercalorique : > à 100 calories/kg/jour avec augmentation des rations quotidiennes en lipides et hydrates de carbone.

. La surveillance de la bonne tolérance de ce traitement se fait par les dosages fluorescimétriques répétés de la phénylalanine sanguine.

. Ce traitement doit être instauré précocement à la fin du premier mois ou à six semaines (la onzième semaine est la limite fixée) dès que le diagnostic est posé avec certitude.

. La durée de ce traitement diététique reste un problème. Pour certains auteurs, il doit être poursuivi jusqu'à huit ans; pour d'autres jusqu'à cinq ans. Il semble que l'évolution de l'E.E.G. du malade, sous variation diététique, serait un bon indice. Une aggravation de l'E.E.G. sous un régime élargi doit faire reprendre le traitement diététique.

Les résultats thérapeutiques sont fonction de la précocité d'instauration du traitement. H. BICKEL (1967), après l'étude de quarante-cinq cas, fait une critique de ce traitement diététique. Ses conclusions sont les suivantes : Une phénylcétonurie diagnostiquée au cours de la première ou de la deuxième année de la vie doit subir ce traitement diététique. Un taux de phénylalanine supérieur à 8 mg/100 ml doit faire instaurer ce régime; en dessous, une surveillance de ce taux doit être poursuivie. Un diagnostic porté au-delà de la troisième année peut, à la rigueur, bénéficier d'un essai de traitement d'une année. Il estime qu'un $QI < 30$ ne justifie plus un essai de traitement. Cependant, si le QI est supérieur à 40, il conviendrait d'entreprendre le traitement.

L'effet du traitement est rapidement favorable avec régression des anomalies biologiques, des troubles caractériels, neurologiques et cutanés. Si l'instauration est précoce et le contrôle biologique efficace, les résultats actuels permettent d'attendre le développement d'enfant à quotient intellectuel normal.

b/ En ce qui concerne la galactosémie, "le seul traitement efficace est la prescription d'un régime sans galactose à base d'hydrolysats de protéines, de farine, d'oeufs, de margarine végétale et de glucose auxquels on ajoutera des sels de calcium et des vitamines" (LAMY, ROGER et FREZAL). La stricte restriction doit être maintenue pendant toute la croissance. Les effets de l'éviction sont immédiats. Les troubles digestifs s'estompent, l'appétit renaît, le poids augmente. L'idéal est, en effet, d'instaurer le régime avant l'apparition de tout signe clinique.

Plusieurs maladies métaboliques répondent à la presque totalité de ces critères. Le dernier : riposte thérapeutique efficace, reste le plus discuté. Il s'agit essentiellement de la phénylcétonurie, de la galactosémie et de l'homocystinurie.

(1) La phénylcétonurie

Le dépistage de la phénylcétonurie est réalisé au moyen de la méthode bactériologique de GUTHRIE. Le danger de réactions faussement négatives semble négligeable. Une expérience de contrôle par un second test de GUTHRIE, pratiqué aux Etats-Unis, n'a pas permis de découvrir de phénylcétonuriques ayant échappé lors du premier test pratiqué pendant le séjour à la maternité.

Mais récemment on a attiré l'attention sur le rôle du traitement en cours chez un nourrisson au moment du prélèvement : les antibiotiques et les sulfamides inactiveraient le test et seraient responsables de réactions faussement négatives.

Le dosage de la phénylalanine peut être également réalisé au moyen de la méthode fluorescimétrique de Mac CAMAN et ROBINS, automatisée par HILL à partir du même matériel de prélèvement, des mêmes échantillons sur papier filtre.

La méthode bactériologique de GUTHRIE est actuellement comparée à la méthode fluorescimétrique pour son utilisation à un dépistage de masse. La méthode chimique présente de nombreux avantages par rapport à la méthode microbiologique :

elle est nettement plus précise, ce qui est particulièrement important pour les valeurs relativement basses de phénylalanine; elle est plus économique et plus rapide. La charge de travail est relativement faible et quarante prélèvements peuvent être réalisés en une heure. Le prix de revient de la méthode fluorescimétrique pourrait encore être abaissé (HILL et SUMMER, 1964) par le remplacement de la leucylalanine par la glycyll-leucine comme négatif.

La méthode microbiologique est une méthode semi-quantitative, tandis que la méthode chimique automatisée est aussi bien utilisable pour réaliser un dépistage de masse que pour le contrôle précis des valeurs de la phénylalanine sanguine d'un phénylcétonurique sous traitement diététique (J. KAHAN, A. PHILIPSON, L. SUNDBLAD, B. WERNER).

Le dernier avantage de la méthode chimique automatisée est la possibilité de son emploi pour le dosage d'autres métabolites (détermination combinée de la phénylalanine et de la tyrosine).

Les méthodes bactériologiques applicables à la détection d'autres maladies métaboliques préconisées par R. GUTHRIE nécessitent un effort disproportionné par rapport au nombre de cas dépistés. Il semble actuellement que les méthodes bactériologiques ne puissent être retenues à l'avenir pour des dépistages systématiques multiples en raison des difficultés rencontrées pour leur automatisation.

La méthode fluorescimétrique automatisée paraît remplir tous les critères exigés, et ouvre en plus la voie à des enquêtes et à des explorations encore actuellement irréalisables sur une grande échelle.

(2) La galactosémie

Le test bactériologiques proposé par GUTHRIE utilise une souche, mutante d'E. COLI, présentant le même déficit que l'homozygote galactosémique. Un test positif se traduit alors par l'obtention d'une zone d'inhibition au lieu d'une zone de croissance.

A Lyon, depuis le 15 Mars 1968, le dépistage de la galactosémie est associé à celui de la phénylcétonurie par l'utilisation de la technique de BEUTLER sur l'une des taches de sang du papier de prélèvement du test de GUTHRIE (K. NELSON, M.D. et coll. : The journal of Pediatrics october 1967). Cette technique paraît satisfaisante comme moyen de dépistage, elle peut être étendue au dépistage du déficit héréditaire en G₆ PD, selon le même principe basé sur l'évaluation de la fluorescence du NADPH formé.

(3) L'homocystinurie

La place qu'elle occupe après la phénylcétonurie dans

l'étiologie des arriérations mentales fait qu'elle doit être incluse dans un programme de dépistage. La méthode utilisée (Réaction de BRANDT sur les urines) présente un inconvénient : l'utilisation d'un produit dangereux pour le manipulateur (cyanure de potassium).

IV - PERSPECTIVES D'AVENIR

=====

Dans le cadre d'une Association Régionale sur laquelle nous reviendrons et qui a été créée le 31 Mars 1968, nous avons déterminé un programme de travail qui a des implications techniques, administratives et psychologiques.

Son programme est le suivant :

- 1°/ Education du public
- 2°/ Information des médecins et des sages-femmes
- 3°/ Collection des échantillons
- 4°/ Centralisation des réponses
- 5°/ Amélioration des techniques biochimiques de dépistage
- 6°/ Dépistage des hétérozygotes et estimation de la fréquence des maladies avec calcul du taux de mutation
- 7°/ Amélioration éventuelle de la conduite thérapeutique.

- - - - -

1 - EDUCATION DU PUBLIC

Des auteurs parisiens, aidés par les moyens de diffusion d'une grande firme commerciale, ont conduit une remarquable campagne depuis deux ans environ. D'excellents articles de vulgarisation ont paru dans des revues à grand tirage (Science et Vie, La Vie du Monde, etc ...) et dans des quotidiens (journal "Le Figaro" et journal "Le Monde"). Dans la région Rhône-Alpes, des Conférences privées ont été faites par des

enseignants de la Faculté. Il est à remarquer que, d'une façon générale, le public cultivé des classes moyennes et aisées a été impressionné par cette campagne. Il arrive couramment que des médecins-accoucheurs ou des sages-femmes, dont le Service n'a pas encore été organisé systématiquement pour le dépistage de la phénylcétonurie, viennent à l'Hôtel-Dieu se renseigner et chercher du matériel parce que de jeunes mères ont exigé que le test soit appliqué chez leur enfant nouveau-né. Toutefois, le risque de telles campagnes comporte un triple écueil :

a) Si le sens de l'article a été mal compris, faire croire que le problème de l'arriération mentale en général a été résolu. Ceci arrive lorsque le public lit trop rapidement ou comprend mal les explications des journalistes.

b) On risque aussi de susciter des réactions anxiogènes chez les parents. La convocation du couple et de son enfant dans le cas de faux cas positifs a conduit quelquefois, lorsque la lettre de convocation n'était pas rédigée avec suffisamment d'attention, à des réactions de la part des parents, tels qu'angoisse ou même rejet de la consultation. Ces difficultés psychologiques ont pu cependant être chaque fois surmontées. Cependant, dans un faux cas positif, nous avons eu beaucoup de peine à persuader la mère que son enfant ne présentait aucune anomalie en réalité. Pendant plusieurs semaines, elle a dérangé chaque jour son médecin de famille devant une symptomatologie de son enfant qu'elle créait de toutes pièces par sa réaction anxiieuse.

c) Il est à prévoir que l'application du phénistix par des pédiatres ou des neuro-psychiatres chez tout arriéré mental fasse mettre le doigt sur un cas dépisté alors trop tardivement. Il y aura donc, et nous l'avons vu effectivement, des revendications de la part des parents de l'enfant qui a été dépisté à deux, trois ou quatre ans. Certains d'entre eux ont estimé que la maladie étant connue depuis trente ans, le dépistage étant possible depuis dix ans, la Société et les Médecins étaient coupables de négligence. Des procès auraient été intentés à l'étranger. Il n'en est nullement question en France puisque ce dépistage n'a pas un caractère officiel et obligatoire. Il n'empêche que le problème est d'ores et déjà posé.

2 - L'INFORMATION DES MEDECINS ET DES SAGES-FEMMES

Des auteurs parisiens (notamment Michel MEIGNANT) se sont efforcés de mettre les techniques audio-visuelles d'enseignement au service de l'information des médecins et des sages-femmes. Il existe deux films d'une trentaine de minutes, le plus ancien concerne le phénistix et le second le test de GUTHRIE; les mécanismes génétiques qui rendent compte de la naissance de la maladie ne sont pas très connus des médecins et des sages-femmes, puisque les découvertes récentes ne leur ont pas été enseignées au cours de leurs études. Nous avons remarqué qu'il est indispensable d'accompagner le film d'une conférence, ou plus exactement de faire une conférence complète, illustrée par le film. D'une manière générale, nous avons été bien accueillis dans tous les hôpitaux ou cliniques où le test a été proposé. L'application du test pose dans certains cas un problème de personnel. Mais une meilleure organisation et, éventuellement, une aide directe en personnel du Service de Génétique, a pratiquement toujours permis de surmonter ce genre de difficultés. Il nous reste à signaler de très rares îlots de résistance constitués par des cheftaines d'office totalement imperméables aux buts de notre enquête.

3 - LA COLLECTION DES ECHANTILLONS

Les instructions délivrées aux sages-femmes doivent être extrêmement précises. Un bon déroulement technique des prélèvements peut demander une certaine période d'adaptation. Nous envisagerons successivement les techniques de prélèvement de sang qui sont applicables au test de dépistage de la phénylcétonurie et de la galactosémie, puis les techniques de prélèvement d'urines.

a) Prélèvement de sang.

- Il faut pratiquer le test au minimum quarante-huit heures après le premier repas de l'enfant.

- On doit désinfecter la peau avec de l'éther.

- On pratique une incision avec une microlance stérile (type BECTON-DICKINSON) soit au niveau de la pulpe du doigt, soit au niveau de la partie moyenne du talon.

- Il est nécessaire de s'assurer que la piqûre est suffisamment profonde pour permettre de remplir chaque cercle du papier buvard par simple application du papier sur la goutte de sang. Le papier comporte trois ou six cercles. Tous les cercles doivent être complètement remplis. Lorsque le prélèvement est correct, les taches de sang doivent apparaître identiques des deux côtés du papier. Le remplissage complet des cercles est indispensable à la précision du test, la tache pouvant éventuellement déborder le cercle.

- Il est nécessaire de laisser sécher le papier à prélèvement pendant trois heures, en évitant tout chauffage.

- Le papier buvard d'un type spécial est agrafé à une fiche qui comporte des renseignements d'état-civil, de sexe, de date de naissance et de date du prélèvement. Cette fiche est remplie au stylo à bille.

- L'expédition se fait par la poste en mettant les fiches sous enveloppe. Plusieurs fiches peuvent être envoyées dans la même enveloppe.

b) Prélèvement d'urine.

L'urine est relativement aisée à récolter par l'emploi de dispositifs constitués de sacs en matière plastique dont l'embouchure peut être collée autour des organes génitaux du nouveau-né : 30 à 50 ml sont suffisants pour permettre de faire les examens nécessaires (recherche des substances réductrices, du glucose, Phénistix et réaction de BRANDT). La mise en place de ces collecteurs demande un certain entraînement de la part du personnel hospitalier. En principe, ce collecteur doit être mis en place plusieurs jours après la naissance du nouveau-né (après que celui-ci ait absorbé plusieurs repas) et pour une durée de vingt-quatre heures. Malheureusement, il arrive que le collecteur se décolle, les urines sont perdues, la pose n'ayant pas résisté à plusieurs toilettes successives du nouveau-né. Aussi se contente-t-on, dans les services de

maternité de l'Hôtel-Dieu où l'on utilise les collecteurs Biotrol, de prélever l'urine lorsque sa quantité est jugée suffisante. Pour la récolter, il suffit de découper l'extrémité inférieure du collecteur et de la recueillir dans un poudrier, stérile, portant l'identité du nouveau-né.

4 - LA CENTRALISATION DES REPONSES

Le test de GUTHRIE n'est pas d'une difficulté telle qu'il ne puisse être entrepris par un laboratoire possédant un équipement usuel de bactériologie. Toutefois, "l'éclatement" des laboratoires conduisant à des points de dépistage trop dispersés aurait nui à l'ensemble de l'enquête commencée. Dans certaines autres régions, deux grands laboratoires se partagent la responsabilité des réponses et les études d'ensemble en sont rendues très difficiles. Il est donc indispensable que, pour une région déterminée, il existe une certaine entente entre les laboratoires responsables.

Nous pensons que :

- l'enregistrement des prélèvements,
- l'envoi de ces prélèvements aux laboratoires,
- le recueil des réponses positives ou négatives,
- la convocation des enfants pour vérification,
- les prélèvements pour vérification,

doivent être réalisés au sein d'une section unique à l'échelon départemental.

L'Association que nous avons créée a mis en place, dans chaque département de la région Rhône-Alpes (Rhône, Ain, Isère, Loire, Drôme, Ardèche, Savoie, Haute-Savoie), un secrétariat où travaillent conjointement un pédiatre et un biologiste. Il sera ainsi facile, dans l'avenir, de dresser des statistiques départementales, d'intégrer ces statistiques départementales dans des statistiques régionales et, à plus long terme, d'intégrer les statistiques régionales dans des statistiques nationales, si d'autres régions que la région Rhône-Alpes développent une action semblable.

Les excellents rapports que nous entretenons avec les Directions de l'Action Sanitaire et Sociale dans chaque département et leurs services de P.M.I. facilitent la mise en place de ces sections départementales dont la plupart siègent d'ailleurs dans les Préfectures.

5 - LES PROGRES TECHNIQUES ATTENDUS

Nous avons donné plus haut un exemple, dans notre analyse, de l'intérêt du test de GUTHRIE comparé à l'intérêt des tests en fluorométrie. Le test de GUTHRIE est excellent et fidèle, mais il peut difficilement être étendu, malgré les efforts de GUTHRIE lui-même, au dépistage d'autres anomalies. Son automatisaion est en effet difficile à mettre en route et très coûteuse.

6 - LES ETUDES GENETIQUES

Dans un premier temps, elles consistent à analyser le plus soigneusement possible les antécédents des malades, à étudier les aînés et les cadets, les parents et leurs collatéraux sur le plan clinique et biochimique, par des tests de charge. Madame MASSON, dans sa thèse récente (Lyon, 1968), a fait l'étude complète des tests de dépistage des hétérozygotes qui ont été proposés jusqu'à aujourd'hui. Elle apporte dans sa thèse une méthode personnelle dérivée des travaux de BADINAND, QUINCY et LATER. Ces auteurs ont mis au point une épreuve de charge en phénylalanine par voie intra-veineuse. Les prélèvements successifs pour dosage de la phénylalanine sont étalés sur quatre-vingt minutes. En se fondant sur l'étude de 47 sujets témoins et sur 27 hétérozygotes certains, Madame MASSON estime que son test différencie les sujets sains et les sujets hétérozygotes avec un risque d'erreur inférieur à 5 %, ce qui est une technique extrêmement sûre si on la compare à celles proposées à ce jour. Une prolongation de ce test sur 225 minutes, comme le propose WOOLF, a été également suggérée. Cet auteur a confirmé l'existence probable d'un troisième allèle mutant et supposé l'existence d'un quatrième allèle.

Le dépistage systématique de la phénylcétonurie nous fait connaître des cas plus nombreux et met aussi en évidence des observations plus complexes dont la réunion entraîne à des études génétiques plus poussées.

Si nos buts sont atteints, tels qu'ils ont été définis plus haut, nous disposerons en quelques années d'un matériel très important, puisque la région Rhône-Alpes compte environ 80.000 naissances par an. On peut attendre, en une dizaine d'années, près de cent cas dépistés. Il sera désormais possible de donner des estimées convenables de la fréquence du gène dans notre population régionale, du pourcentage d'hétérozygotes dans la même population, et enfin d'apprécier le taux de mutation du gène taré ainsi que celui de ses différents allèles.

7 - PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Le traitement de la phénylcétonurie est bien codifié, mais il semble, en définitive, que chaque enfant testé pose un problème particulier par sa réaction clinique et biologique au régime. Nous avons souligné déjà que, pendant les premières semaines, une hospitalisation en milieu spécialisé était indispensable. Suivre tous ces enfants ultérieurement représente un important souci, comme BICKEL l'a déjà souligné et comme on peut s'en rendre compte à la lecture des publications américaines, puisque aux U.S.A. plusieurs centaines de cas sont ainsi suivis dans des instituts spécialisés. L'extension du dépistage à d'autres maladies (galactosémie, homocystinurie et autres amino-acidopathies) permettrait sans doute, dans le domaine qui leur est propre, des progrès thérapeutiques particuliers.

CONCLUSION

Notre organisation, mise au point le 31 Mars 1968, sous le vocable : ASSOCIATION REGIONALE POUR LE DEPISTAGE ET L'ETUDE DES MALADIES METABOLIQUES DE L'ENFANT, peut se résumer ainsi :

1/ L'A.R.D.E.M.M.E. a un budget propre, provenant de subventions diverses et son rôle est :

- d'organiser, sur le plan régional, l'étude des maladies métaboliques en chargeant certains Laboratoires départementaux de programmes d'Etudes Biologiques;
- d'informer le corps médical et les auxiliaires médicaux sur tout ce qui concerne les maladies du métabolisme;
- d'assurer une action de propagande auprès des représentants du Gouvernement et du public;
- d'assurer, dans chaque département, le rôle de Conseiller technique auprès de l'Administration.

2/ L'activité départementale autonome assurant le secrétariat et le contrôle pratique du dépistage, dans le cadre de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, sur le budget obligatoire départemental de l'Hygiène Sociale - Protection Maternelle Infantile.

3/ Les laboratoires qui, actuellement pratiquent, gratuitement ou non, le test et qui sont en rapport constant avec le Centre Départemental de dépistage, et uniquement avec lui.

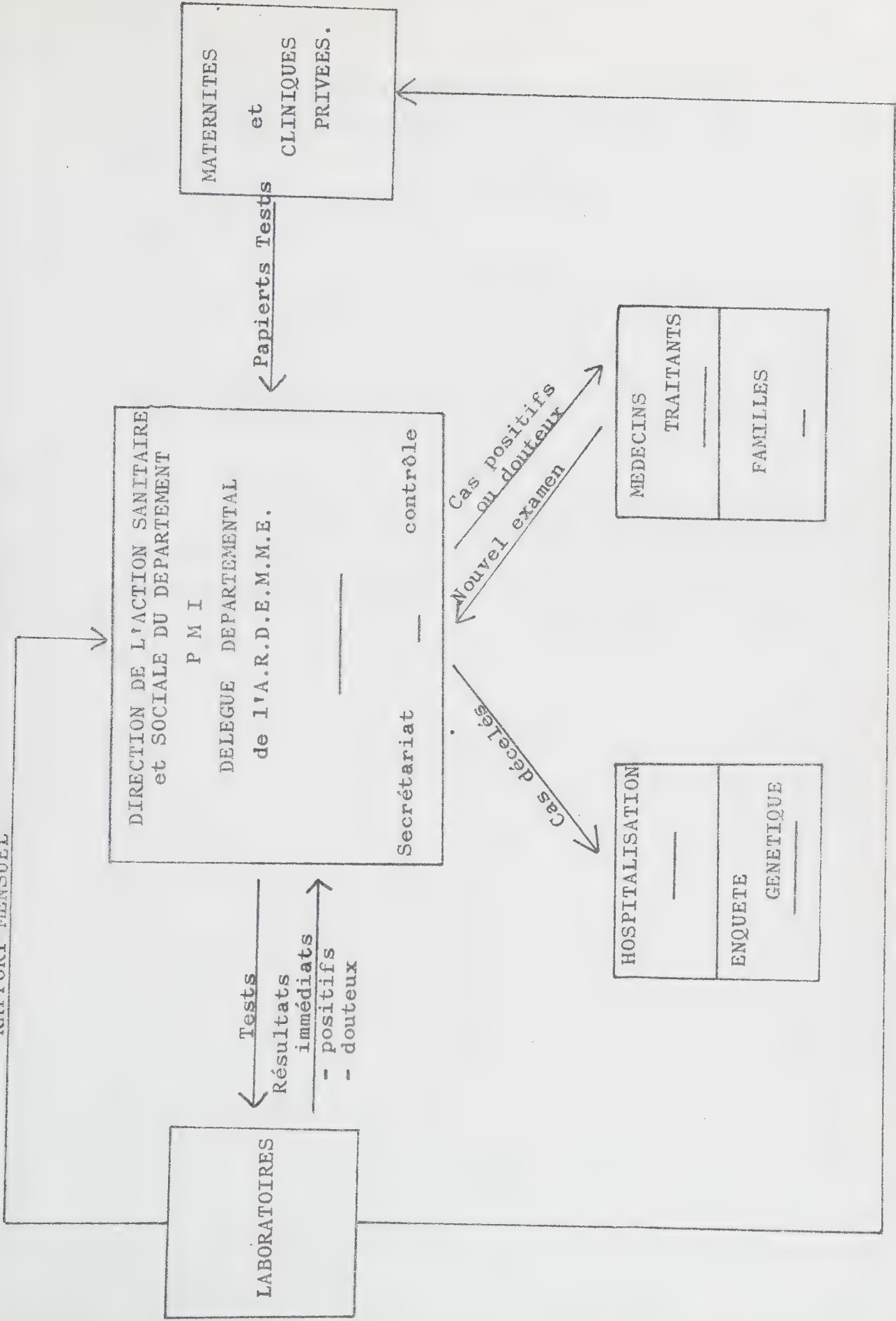
Pour terminer, nous donnons ici une réponse à une question écrite d'un parlementaire, réponse faite par le Ministre des Affaires Sociales, le 18 Avril 1968 :

- Prévention de l'arriération mentale phénylpyruvique.

Un parlementaire a attiré l'attention du Ministre des Affaires Sociales sur le dépistage de l'arriération mentale par le test de GUTHRIE, qui est obligatoire dans les Etats Américains et qui se pratique systématiquement en Allemagne, en Belgique, en Ecosse, en Israël et en Scandinavie.

La prévention de l'arriération mentale phénylpyruvique par la recherche, dans les premiers jours de la vie, des troubles métaboliques de la phénylalanine, a répondu le Ministre, a été étudiée en 1965 par la Commission de protection sanitaire de l'enfance du Conseil permanent d'hygiène sociale.







Les médecins attachés aux consultations de P.M.I. ont été amenés à utiliser systématiquement le test urinaire de dépistage de la phénylcétonurie.

Le test sanguin, plus sensible, de GUTHRIE, sera vraisemblablement généralisé.

Dans la seule région parisienne, où plus de 60.000 enfants ont été visités, plusieurs cas ont été détectés et traités précocement.

Le principe de l'obligation de la recherche de la phénylcétonurie chez tous les nouveau-nés est à l'étude dans le cadre de la prévention de l'inadaptation (Quest. N° 7.453. J.O. (Sénat), 18 Avril 1968).

Il semble donc que les Organisations privées comme la nôtre seront, dans un avenir proche, structurées sur un plan national. Nous aurons peut-être la satisfaction de voir les Pouvoirs Publics s'inspirer, pour leur étude, de l'Organisation que nous mettons en route.



C O N C L U S I O N S

=====

1°/ La conception des maladies héréditaires du métabolisme date du début du siècle. Les premiers résultats de prévention de la phénylcétonurie datent de 1954. On commence seulement en France à essayer de coordonner ce dépistage et on envisage de l'étendre à d'autres maladies métaboliques dépistables à la naissance.

2°/ Parmi le très grand nombre de ces erreurs innées du métabolisme il faut, dans un programme de dépistage, retenir d'abord les affections qui répondent aux critères suivants:

- gravité du pronostic vital ou intellectuel,
- fréquence relativement importante,
- facilité de détection, c'est-à-dire n'entraînant pas la mise en place d'un appareillage biologique trop coûteux,
- riposte thérapeutique efficace.

3°/ Le dépistage de la phénylcétonurie par le test de GUTHRIE a commencé dans le Rhône le 1er Juillet 1966 et en Savoie le 1er Janvier 1967. L'expérience porte maintenant sur 12.000 cas. Un cas a été découvert et déjà publié (premier cas français). Il a été rappelé dans notre thèse.

4°/ Notre expérience nous a permis d'étudier quelles seraient les meilleurs structures possibles pour faire en sorte que le dépistage des maladies métaboliques à la naissance soit, d'une part, étendu à d'autres maladies (Galactosémie, Homocystinurie, etc ...) et, d'autre part, puisse s'appuyer sur les autorités locales avant même qu'une loi ait rendu son dépistage obligatoire.

5°/ Un programme concernant :

- l'éducation du public,
- l'information des médecins et des sages-femmes,

- la collection des échantillons,
- la centralisation des réponses,
- les progrès techniques sur le plan biochimique qui sont à attendre,
- le dépistage des hétérozygotes et l'estimation de la fréquence des maladies et le calcul du taux de mutation,
- amélioration thérapeutique à prévoir,

a été mis sur pied le 31 Mars 1968. Une Association Régionale de dépistage et d'étude des maladies métaboliques chez l'enfant a été créée et commence à fonctionner.

Le Président de la Thèse :

M. JEUNE

VU et permis d'imprimer

LYON, le 21 Mai 1968

VU, le Doyen :

J.F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS



B I B L I O G R A P H I E

=====

En plus des 20 références citées dans le texte, nous apportons un complément récent bibliographique :

BARGE (A.), DAUSSET (J.) -

Anémies hémolytiques médicamenteuses.
Gazette Médicale, 75, 2965, 1968.

Mc BEAN (M.S.), STEPHENSON (J.B.P.) -

Treatment of classical Phenylketonuria.
Arch. Dis. Childh. 43, 1, 1968.

BERGER (R.), BROYER (M.) -

Phénylcétonurie.
76, 915, 1968.

BERGER (B.) -

Maladie de Hurler et mucopolysaccharidoses.
Ann. Pediat. 2728/736, 1966.

BICKEL (H.) -

A critical Assesment of the dietary treatment of phenylketonuria.
Experiences with 45 cases over the last six years.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases. Children's
bureau. U.S. Department of Health, Education and Welfare,
99, 1967.

BEUTLER (E.) -

A series of new screening procedures for pyruvatekinase deficiency, G₆ PD deficiency and glutathione reductase deficiency
Blood 28, 553, 1966.

BEUTLER (E.), BALUDA (M.C.), STURGEON (P.), DAY (R.) -

Preliminary Communications : A new genetic abnormality resulting
in gal-1 phosphate amidyl - transferase deficiency.
Lancet 13, 353, 1965

BEUTLER (E.), BALUDA (M.C.) -

A simple spot screening test for galactosemia.
J. lab. clin. Med. 68, 137, 1966.

BOISSE (J.) -

Les tests de screening dans le dépistage précoce des amino-
acidopathies avec arriération mentale.
Journées Parisiennes de Pédiatrie.
(Flammarion Editeur) 203-211, 1966.



BOISSE (J.) -

Problèmes nouveaux et perspectives de la phénylcétonurie -
Phénylcétonurie et phénylalaninémie.
Presse Méd. 74, 2541, 1966.

BONIFACE (L.), DUBOIS (B.), BISERTE (G.), FONTAINE (G.) -

Les problèmes du dépistage et du diagnostic biologique précoce
de la phénylcétonurie.
Lille Médical 11 : 719, 1966.

CARSON (N.A.J.), CARRE (I.J.), NEILL (D.W.) -

Results of Routine screening for phenylketonuria in early
infancy, northern Ireland (1960 - 1967).
Arch. Dis. Childh 43, 145, 1968.

COTTE (J.M.), COLLOMBEL (C.) -

Les mélituries non diabétiques.
Documentation scientifique du Cedus, 30 rue de Lubeck,
Paris.

DOUGLAS (D.M.), FARQUHAR (J.W.), FORFAR (J.O.), FRASER (M.S.), KEAY (A.J.),
Mac CRAE (W.M.), MILLER (R.A.), SYME (J.) and medical officers of Health
of the S.E. Scotland Hospital Region -

Population screening by Guthrie test for Phenylketonuria in
South - East Scotland.
Brit. Med. J. 1, 674, 1968.

EFRON (M.L.) -

Suitable and preferred methods of chromatography for the study of
urine and blood in inborn errors of metabolism.
Phenylketonuria and allied metabolic diseases. Children's
bureau. U.S. Department of Health, Education and Welfare
62-70, 1967.

EFRON (M.L.), YOUNG (D.), MOSER (H.W.), Mac CREADY (R.A.) -

A simple chromatographic screening test for the detection of
disorders of amino-acid Metabolism.
New-Engl. J. Med. 270, 1378, 1964.

FARQUHAR (J.W.), KANSAS (E.), TAIT (H.P.) -

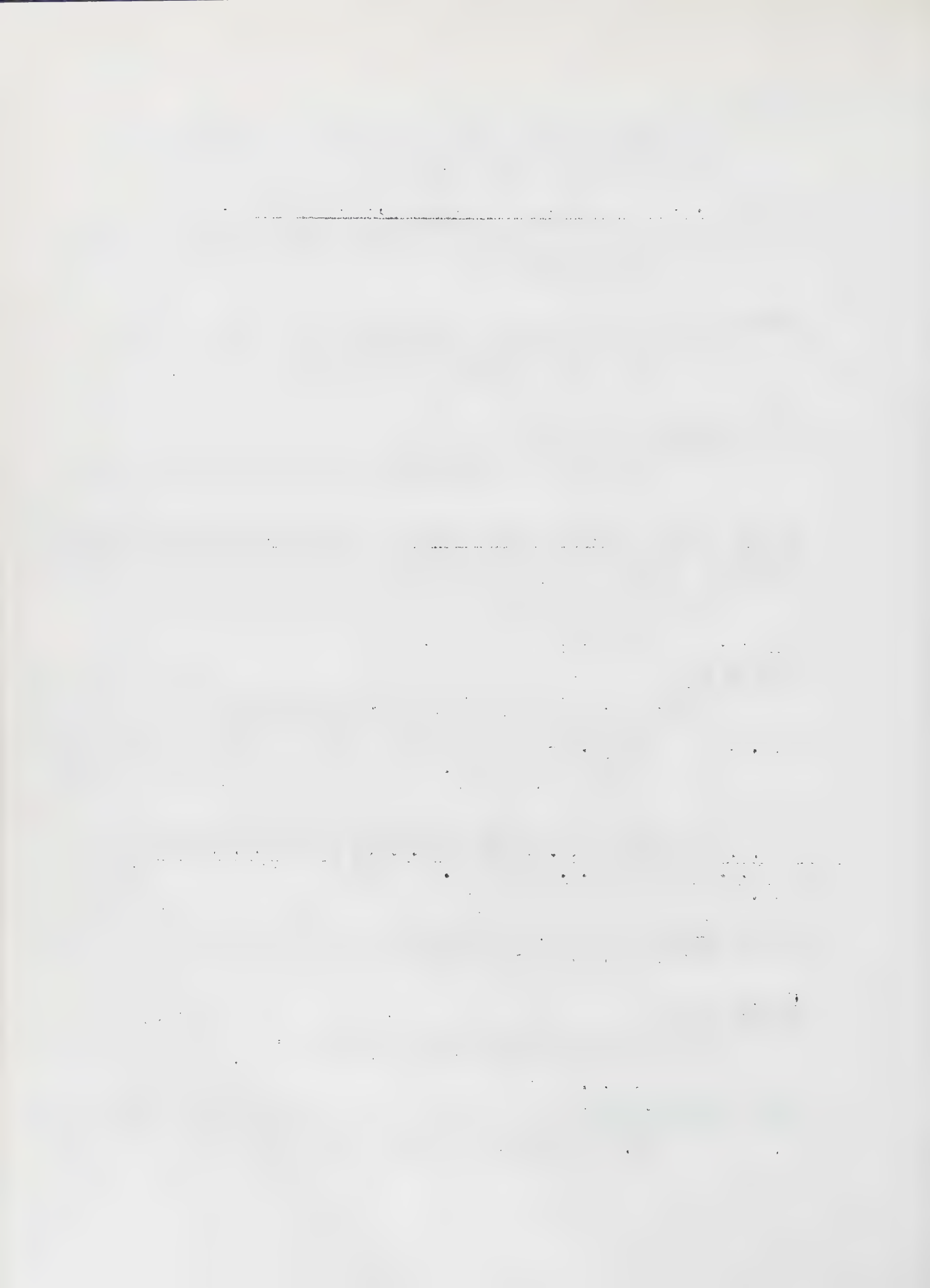
Problems of routine screening for phenylketonuria.
Lancet II, 498, 1962.

FONTAINE (G.) -

Actualités métaboliques en Pédiatrie.
1ère série. Doin Editeur, Paris 1967.

FREZAL (J.), REY (J.) -

La prévention et le traitement des encéphalopathies métaboliques.
Rev. Neuropsych. inf., 15 : 319, 1967.



FREZAL (J.), REY (J.), RAVERDY (E.) -

La galactosémie.

Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 115, 799, 1964.

GAUDIER (B.) -

Encéphalopathies et perturbations du métabolisme des acides aminés.

Méd. Inf. N° 3, 191, 1967.

GAUDIER (B.), NUYTS (J.P.), BOMBART (E.) -

L'homocystinurie.

Méd. Inf. N° 3, 223, 1967.

GHADIMI (H.), BROOKLYN (N.Y.) -

Diagnosis of inborn errors of amino-acid metabolism.

Amer. J. Dis. Childh., 114 : 433, 1967.

GUTHRIE (R.), WHITNEY (S.) -

Phenylketonuria detection in the newborn infant.

As a routine hospital procedure.

Children's bureau publication. N° 419 U.S. Department of Health, Education and Welfare 1964.

HILL (J.B.), SUMMER (G.K.), SHAVENDER (E.F.), SCURLETIS (T.D.), ROBIE (W.A.), MADDY (L.G.), MATHESON (M.S.), BROOKS (M.F.) -

Early experience in use of automation in screening for Phenylketonuria in a newborn population.

Technicon Intern. Symp. Automation in analytical Chemistry. N.Yerk, 1965.

HUMBEL (R.), WURCH (Th.), WURCH (G.), BIELENSKI (S.) -

Technique de dépistage précoce des maladies métaboliques chez le nouveau-né.

E. Strasbourg, Méd. N° 7, 610, 1967.

KAHAN (J.), PHILIPSON (A.), SUNDBLAD (L.), WERNER (B.) -

Kemisk fenylalaninbestämning J. Ämförd med mikrobiologisk vid screening och Kontroll av fenylketonuri.

Läkartidningen 64 : 2956, 1967.

KOCH (R.), WILLIAMSON (M.L.), DONNELL (G.N.), GUTHRIE (R.), STRAUS (R.), WENDELL-COFFELT (R.), FISH (C.H.) -

A cooperative study of two methods for P.A. determination : Mc Caman-Robins fluorimetric and microbiologic inhibition methods.

J. Pediat. 68 : 905, 1966 .

KOHLER (Cl.) -

Jeunes déficients mentaux.

Desart Editeur, Bruxelles. 64-65, 1967.



LELONG (M.) -

Les encéphalopathies chroniques d'origine métabolique.
Actualités Pédiatriques. Doin Editeur. Paris. 351, 1962.

LUBIN (B.H.), OSKI (F.A.) -

An evaluation of screening procedures for red-cell G₆ PD dehydrogenase deficiency in the newborn infant.
J. Pediat. 70, 788, 1967.

MALIEIN (R.) -

Les troubles génétiques du métabolisme des amino-acides.
Lyon Pharm. 11, 511, 1964.

MAROTEAUX (P.) -

Les maladies osseuses constitutionnelles.
La maladie de Hurler. La maladie de Morquio.
Rev. Rhum. N° 1-2, 43, 1965.

De MENIBUS (C.H.), GRAJC (F.), LEMONNIER (A.), FLEURY (J.) avec la collaboration de DAVY (C.) et SAMSON-DOLLEUS (D.) -

Les enfants nés de mère phénylcétonurique.
Ann. Pédiat. N° 26-27/6-7. 1746/478 1967.

MOZZICONACCI (P.), ATTAL (C.), BOISSE (J.), TRUNG (P.H.), LELUC (R.), THUONG CONG-TRIEU -

Les formes limites de la phénylcétonurie.
Ann. pédiat. 665/161 1964

NELSON (K.), HSIA (D.Y.) -

Screening for galactosemia and G6 PD deficiency in newborn infants.
J. Pédiat. 71 : 582, 1967.

NIVELON (J.L.), MATHIEU (M.), KISSIN (C.), COLLOMBEL (C.), COTTE (J.) et BETHENOD (M.) -

Intolérance au fructose.
Ann. Pédiat. 3133/817 1967.

O'BRIEN (D.)

Rare inborn errors of metabolism in children with mental retardation.
Children's bureau publication. N° 429, 1965.

PARTINGTON (M.W.), DELAHAYE (D.J.), MASOTTI (R.E.), READ (J.H.), ROBERTS (B.) -

Neonatal tyrosinemia. A follow up study.
Arch. Dis. Childh. 43, 195, 1968.

PFÄNDLER (U.) -

Les répercussions génétiques du dépistage précoce et de la guérison clinique des enfants homozygotes récessifs pour un désordre métabolique.

L'exemple de la Phénylcétonurie.

J. Gén. Hum. 16 : 174, 1967.

PICAUD-BELLEMIN-CONTE (S.) -

L'oligophrénie phénylpyruvique ou phénylcétonurie.

Thèse Lyon 1961.

PHILIPPART (M.) -

Essai d'un groupement biochimique des lipidoses.

J. Génét. Hum. 16, 78, 1967.

REY (J.), FREZAL (R.) -

Les anomalies des disaccharidases.

Arch. Franç. Péd. 24 : 65, 1967.

FISCH (R.O.), JENNESS (R.), DOEDEN (D.), ANDERSON (J.A.) -

The effect of excess L- phénylalanine on mothers and on their breast-fed infants.

J. Pediat. 71 : 176, 1967.

SAGGERS (B.A.), LAWSON (D.), STERN (J.) et EDGSON (A.C.) -

Rapid method for the detection of cystic fibrosis of the pancreas in children.

Arch. Dis. Childh. 42 : 187, 1967.

SCHWARZ (V.), WELLS (A.R.), KOMROVER (G.M.) SIMPSON (I.M.N.) -

A study of the genetics of galactosemia.

Ann. Hum. Genet. 25 : 179, 1961.

SCHWARZ (V.) -

The value of galactose-phosphate determinations in the treatment of galactosemia.

Arch. Dis. Childh. 35, 428, 1960.

SPAETH (G.L.), BARBER (G.W.) -

Prevalence of homocystinuria among the mentally retarded : evaluation of a specific screening test.

Pediat. 40, 586, 1967.

STANBURY (J.B.), WYNGAARDEN (J.B.), et FREDRICKSON (D.S.) (Editeurs) -

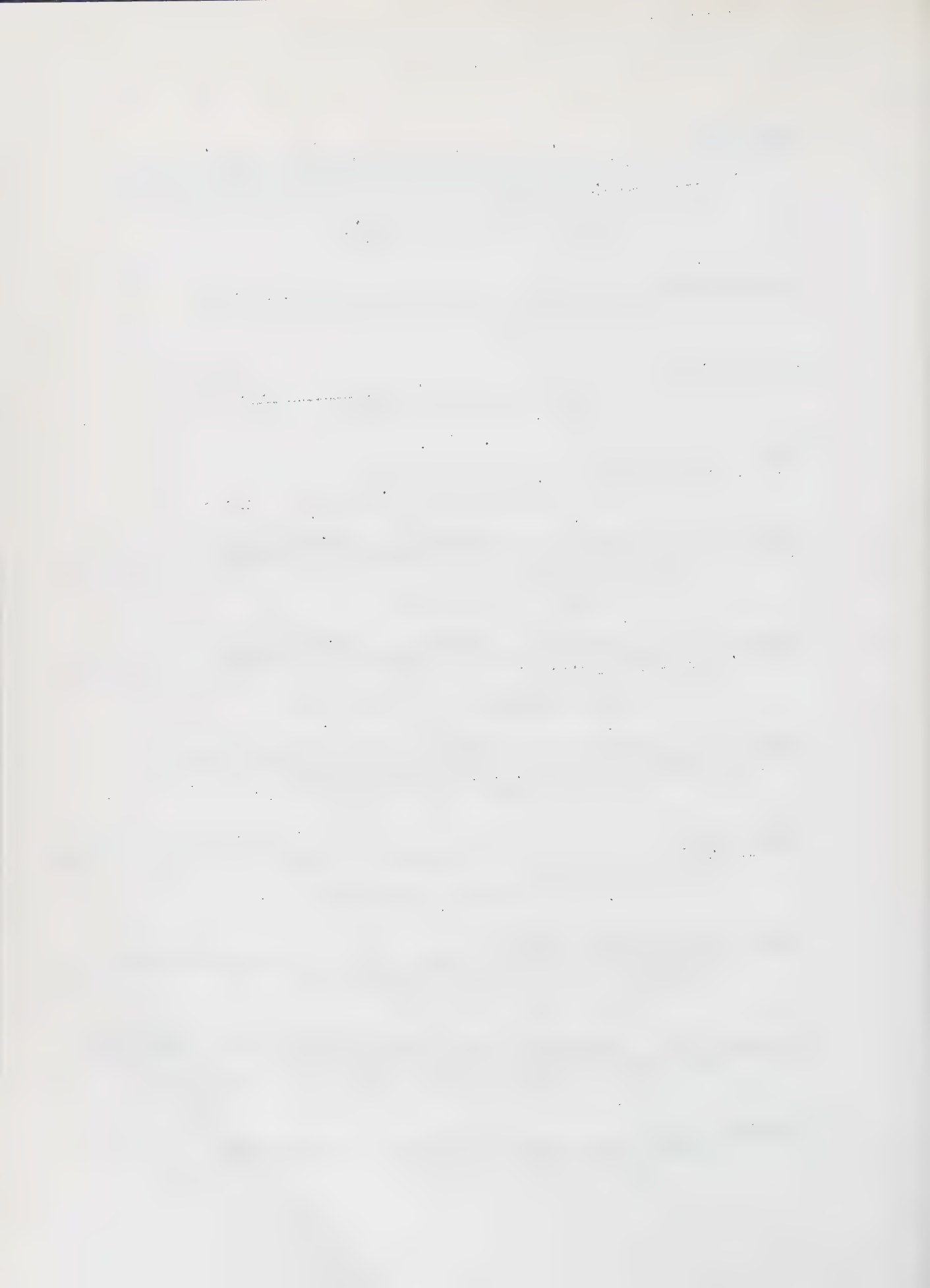
The metabolic basis of inherited disease.

M; Graw-Hill, N. York, 2ème édition, 1966.

STERNBERG (M.) -

Anémies hémolytiques congénitales enzymoprives.

Vie Méd. 47, 127, 1966.



THIRIAR (M.J.), THIRIAR-DE-LANCKER (C.) et VIS (H.L.) -

Résultats obtenus après 24 mois de dépistage systématique de la phénylcétonurie.

Act. Paed. Belgica 21 : 463, 1967.

THIRIAR (M.), VIS (H.L.) -

Le dépistage des amino-acidopathies entraînant l'arriération mentale.

Acta Paed. Bel. 20, 333, 1967.

WOOLF (L.I.) -

Large scale screening for metabolic disease in the newborn in great Britain.

Phenylketonuria and allied metabolic diseases.

Children's bureau. U.S. Departement of Health, Education and welfare, 50, 1967.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
I - <u>HISTORIQUE</u>	1
II - <u>LES ERREURS INNEES DU METABOLISME</u>	9
A. Les Amino-Acidopathies	11
B. Les intolérances au sucre, les erreurs métaboliques	43
C. Les mucopolysaccharidoses	61
D. Les neurolipidoses	66
E. Les ictères métaboliques constitutionnels	68
F. Anomalies héréditaires du métabolisme des stéroïdes	69
G. Anomalie du métabolisme des purines	71
H. Anomalie héréditaire du métabolisme des métaux	72
III - <u>L'EXPERIENCE LYONNAISE ET LES CRITERES D'UN PROGRAMME DE DEPISTAGE</u>	75
A. L'expérience lyonnaise	75
B. Les critères d'un programme de dépistage	79
IV - <u>PERSPECTIVES D'AVENIR</u>	86
1. Education du public	86
2. Information des médecins et des sages-femmes	88
3. Collection des échantillons	88
4. Centralisation des réponses	90
5. Les Progrès techniques attendus	91
6. Les études génétiques	91
7. Perspectives thérapeutiques	92
 <u>CONCLUSION</u>	 95
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 97

I - INTRODUCTION

II - LES MÉTHODES D'ÉVALUATION

- 1. Les méthodes qualitatives
- 2. Les méthodes quantitatives
- 3. Les méthodes mixtes
- 4. Les méthodes expérimentales
- 5. Les méthodes observationnelles
- 6. Les méthodes de sondage
- 7. Les méthodes de focus group
- 8. Les méthodes de recherche-action

III - LES MÉTHODES D'ANALYSE

- 1. Les méthodes statistiques
- 2. Les méthodes de contenu

IV - CONCLUSION

- 1. Synthèse des résultats
- 2. Limites de l'étude
- 3. Perspectives de recherche
- 4. Les implications pratiques
- 5. Les conclusions finales

